

**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**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2021

**Công trình được hoàn thành tại
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. NGUYỄN THỊ NHẬN

2. PGS.TS. ĐÀO THỊ DỪA

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế
Vào lúc giờ..... ngày.....tháng.....năm 2021

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế
- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế

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. 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.

Hội chứng chuyển hóa (HCCH) làm tăng đáng kể nguy cơ xuất hiện đái tháo đường (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. 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.

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. 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. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã xác định mối liên quan giữa giảm nồng độ 25(OH)D với kháng insulin và HCCH. Tuy nhiên, kết quả của một số nghiên cứu khác còn mâu thuẫn và tranh luận.

Ở Việt Nam, đã có các công trình nghiên cứu nồng độ 25(OH)D ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp, ở người ĐTĐ típ 2 và với kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐ thai kỳ. Việc xác định mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D trong máu với kháng insulin, HCCH...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

2.1. 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.

2.2. 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

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 tiền cứu và can thiệp vitamin D trên đối tượng có kháng insulin và HCCH.

4. Đóng góp của luận án

Đây là nghiên cứu đầu tiên trong nước xác định nồng độ 25(OH)D huyết tương trên các đối tượng kháng insulin và hội chứng chuyển hóa.

Kết quả của nghiên cứu góp phần khẳng định mối liên quan giữa thiếu vitamin D với kháng insulin và hội chứng chuyển hóa.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án có 127 trang với 4 chương, 37 bảng, 9 hình, 1 sơ đồ, 14 biểu đồ, tài liệu tham khảo: 148 (tiếng Việt: 21, tiếng Anh: 127). Đặt vấn đề: 3 trang. Tổng quan: 33 trang. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 17 trang. Kết quả nghiên cứu: 36 trang. Bàn luận: 34 trang. Kết luận: 2 trang. Những hạn chế của đề tài: 1 trang. Kiến nghị: 1 trang.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐẠI CƯƠNG VITAMIN D

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. 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. 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.

1.2. VITAMIN D VÀ KHÁNG INSULIN

Cơ chế tác động của vitamin D đối với kháng insulin:

- + Vitamin D duy trì chức năng tế bào β tuyến tụy.
- + Vitamin D tác động lên tín hiệu và nhạy cảm insulin.
- + Vitamin D ngăn ngừa sự biến đổi di truyền ngoài gen đối với các gen demethylase DNA.
- + Vitamin D tác động lên quá trình tạo tế bào mỡ.
- + Vitamin D tác động lên quá trình viêm liên quan với kháng insulin.

1.3. VITAMIN D VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

+ Vitamin D với béo phì: 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. c) Khác biệt về khả năng hoạt hóa vitamin D giữa người béo phì và người không béo phì. 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.

+ Vitamin D với rối loạn lipid máu: Một số nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa thiếu vitamin D và vữa xơ động mạch do rối loạn lipid máu đặc trưng bởi tăng triglycerid, giảm HDL-C.

+ Vitamin D với tăng huyết áp: Vitamin D còn hoạt hóa vùng gen khởi động renin, tăng biểu hiện mRNA renin làm tăng renin máu gây tăng huyết áp. tác dụng của vitamin D trong việc cải thiện chức năng nội mạc mạch máu và ngăn ngừa cường cận giáp thứ phát.

+ Vitamin D với tăng glucose máu: Các cơ chế của vitamin D tác động lên cân bằng nội môi glucose bao gồm:

- 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 tuyến tụy theo chương trình gây ra bởi các cytokin và điều hòa giảm yếu tố hạt nhân NF- κ B.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn 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 đặc điểm 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).

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: $HOMA-IR = I_0 \times G_0 / 22,5$.

+ Kháng insulin được xác định khi $HOMA-IR > 2,6$ theo Ascaso JF và cộng sự.

2.1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa

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

+ Tiêu chí bắt buộc là phải có tăng vòng bụng (cho chứng 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 25(OH)D ở cộng đồng trong nghiên cứu của tác giả Hồ Phạm Thục Lan và cộng sự là 37,7%, nên chọn $p = 0,377$.

d: Sai số tuyệt đối, trong nghiên cứu này chúng tôi chọn $d = 0,06$.

n: Số người tham gia nghiên cứu.

Tính ra cỡ mẫu $n = 251$.

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 thu được bằng hỏi bệnh: tuổi, giới, tiền sử (đang dùng thuốc điều trị tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường và các đặc điểm của tiêu chuẩn loại trừ).

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

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 đói, đơn vị biểu thị: mmol/L.

+ Insulin huyết tương đói, đơn vị biểu thị: $\mu\text{IU/mL}$.

+ Triglycerid và HDL-C huyết tương, đơn vị biểu thị: mmol/L.

+ 25-hydroxyvitamin D huyết tương: đơn vị biểu thị: ng/mL (hệ số chuyển đổi sang nmol/L là 2,5).

Máy làm xét nghiệm: AU680-Beckman Coulter để đo nồng độ glucose, triglycerid, HDL-C; ARCHITECT i2000SR để đo nồng độ insulin, 25-hydroxyvitamin D.

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): Nồng độ 25(OH)D huyết tương $<30 \text{ ng/mL}$, được 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 định nghĩa khi: Insulin máu $\geq 12 \mu\text{U/mL}$ theo Tohidi M và cộng sự.

+ Giảm chức năng tế bào β được định nghĩa khi: Chỉ số HOMA1-%B $\leq 116,65$ theo Al-Mahmood A. K và cộng sự.

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

+ Kháng insulin được định nghĩa khi: HOMA-IR > 2,6. theo Ascaso JF và cộng sự.

2.2.3.3. Chẩn đoán hội chứng chuyển hóa

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Chẩn đoán HCCH dựa theo IDF (2005).

2.2.3.2. Chẩn đoán thừa cân–béo phì

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Chẩn đoán thừa cân, béo phì theo Tổ chức Y tế Thế giới năm 2000 dành cho người trưởng thành châu Á.

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

+ $\text{BMI} \geq 25,0$: Béo phì.

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.

+ Tính giá $X \pm \text{SD}$ hoặc trung vị – khoảng tứ phân vị của nồng độ 25(OH)D, insulin, chỉ số HOMA1-%B, HOMA-IR, các thành tố của HCCH và một số yếu tố nguy cơ khác.

+ Các biến số định tính được mô tả bằng tần số, tỷ lệ phần trăm hoặc biểu đồ.

+ Vẽ đường cong ROC, xác định giá trị điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong AUC của nồng độ 25(OH)D và các yếu tố nguy cơ trong chẩn đoán kháng insulin và HCCH.

+ So sánh giá trị các sự khác biệt giữa các biến số theo chỉ số p.

+ Tính hồi quy nhị phân binary logistic các yếu tố nguy cơ đối với kháng insulin, HCCH và thiếu vitamin D.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG Y HỌC

+ Đề cương nghiên cứu đã được sự đồng ý của Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế và Bệnh viện Trung ương Huế.

+ Các đối tượng tham gia nghiên cứu đã được giải thích và thông tin đầy đủ về mục đích, nội dung và phương pháp tiến hành nghiên cứu. Các đối tượng này đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

+ Các thông tin thu thập được trong quá trình nghiên cứu đều được bảo mật hoàn toàn. Chúng tôi chỉ sử dụng các thông tin này chỉ duy nhất cho mục đích nghiên cứu khoa học.

+ Quá trình nghiên cứu tuân thủ đúng các chuẩn mực đạo đức trong nghiên cứu y sinh ở Việt Nam.

+ 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.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung ở đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	153	46,4
	Nữ	177	53,6
Nhóm tuổi	< 40	64	19,4
	40 – 59	208	63,0
	≥ 60	58	17,6
	X ± SD	49,90 ± 11,38	
Thể trọng	Bình thường	144	43,6
	Thừa cân	98	29,7
	Béo phì	88	26,7
	X ± SD	23,47 ± 3,00	

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

Bảng 3.2. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương ở đối tượng nghiên cứu

Yếu tố \ Vitamin D		Thiếu		P	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	P
		n	%			
Chung (N = 330)		182	55,2	-	28,65 (24,10 – 34,33)	-
Giới	Nam (n = 153)	61	39,9	< 0,001	32,10 (26,10 – 37,50)	< 0,01
	Nữ (n = 177)	121	68,4		26,70 (22,50 – 31,30)	
Tuổi	< 40 tuổi (n = 64)	39	60,9	-	27,35 (22,65 – 32,93)	-
	40 – 59 tuổi (n = 208)	108	51,9	> 0,05	29,50 (24,30 – 34,60)	> 0,05
	≥ 60 tuổi (n = 58)	35	60,3	> 0,05	27,20 (24,48 – 33,90)	> 0,05
Thể trọng	Bình thường (n = 144) (a)	69	47,9	< 0,05 (a&c)	30,00 (25,00 – 34,58)	< 0,05 (a&c)
	Thừa cân (n = 98) (b)	58	59,2		27,20 (22,80 – 34,18)	
	Béo phì (n = 88) (c)	55	62,5		27,05 (22,65 – 33,08)	

3.2.2. Đặc điểm kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.3. Nồng độ insulin máu, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR ở đối tượng nghiên cứu

Thông số		n	%	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (khoảng tứ phân vị)
Insulin ($\mu\text{U/mL}$)	Tăng	77	23,3	$9,74 \pm 7,02$	7,75 (5,00 – 11,33)
HOMA1-%B	Giảm	248	75,2	$93,14 \pm 51,35$	84,00 (57,41 – 115,46)
HOMA-IR	Tăng	105	31,8	$2,56 \pm 2,20$	1,93 (1,20 – 2,92)

Bảng 3.4. Nồng độ insulin máu, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR theo giới ở đối tượng nghiên cứu

Thông số		Giới		Nam (n = 153)		Nữ (n = 177)		p
				n	%	n	%	
Insulin ($\mu\text{U/mL}$)	Tăng			27	17,6	50	28,2	< 0,05
	Trung vị (khoảng tứ phân vị)			6,80 (4,75 – 10,50)		8,50 (6,05 – 13,10)		< 0,01
HOMA1-%B	Giảm			127	83,0	121	68,4	< 0,01
	Trung vị (khoảng tứ phân vị)			75,38 (48,46 – 101,08)		93,75 (65,50 – 124,38)		< 0,001
HOMA-IR	Tăng			40	26,1	65	36,7	< 0,05
	Trung vị (khoảng tứ phân vị)			1,67 (1,09 – 2,64)		2,09 (1,41 – 3,16)		< 0,05

Bảng 3.5. Nồng độ insulin máu, chỉ số HOMA1-%B và HOMA-IR theo nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi Thông số	< 40 tuổi (n = 64) (a)		40 – 59 tuổi (n = 208) (b)		≥ 60 tuổi (n = 58) (c)		p	
	n	%	n	%	n	%	(a)&(b)	(a)&(c)
Tăng insulin ($\mu\text{U/mL}$)	13	20,3	46	22,1	18	31,0	> 0,05	> 0,05
	7,70 (5,13 – 10,40)		7,85 (4,93 – 11,30)		7,70 (5,18 – 13,45)		> 0,05	> 0,05
Giảm HOMA1-%B	47	73,4	157	75,5	44	75,9	> 0,05	> 0,05
	82,48 (60,00 – 121,33)		82,69 (56,36 – 114,05)		86,67 (52,72 – 117,08)		> 0,05	> 0,05
Tăng HOMA-IR	15	23,4	67	32,2	23	39,7	> 0,05	> 0,05
	1,88 (1,29 – 2,54)		1,96 (1,18 – 2,91)		1,95 (1,24 – 3,43)		> 0,05	> 0,05

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

Bảng 3.6. Đặc điểm HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Thành tố		n	%
Tăng vòng bụng (cm)		162	49,1
Tăng triglycerid (mmol/L)		166	50,3
Giảm HDL-C (mmol/L)		160	48,5
Huyết áp tăng (mmHg)		100	30,3
Tăng glucose (mmol/L)		136	41,2
HCCH	Chung (n = 330)	119	36,1
	Nam (n = 153)	64	28,1
	Nữ (n = 177)	208	42,9
	< 40 tuổi (n = 64)	20	31,3
	40 – 59 tuổi (n = 208)	73	35,1
	≥ 60 tuổi (n = 58)	26	44,8

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

Bảng 3.7. Nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng kháng insulin

25(OH)D (ng/mL) Thiếu		n %		P	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	P
Kháng insulin	Có (n = 105)	76	72,4	< 0,001	24,70 (21,25 – 30,50)	< 0,001
	Không (n = 225)	106	47,1		30,20 (25,50 – 35,25)	

Bảng 3.8. Liên quan giữa 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)		p	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p
		n	%	n	%			
Insulin ($\mu\text{U/mL}$)	Không tăng (n = 153)	118	46,6	135	53,4	< 0,001	30,30 (25,55 – 35,35)	< 0,001
	Tăng (n = 77)	64	83,1	13	16,9		23,30 (21,20 – 27,10)	
HOMA1-%B	Giảm (n = 148)	117	47,2	131	52,8	< 0,001	30,30 (25,53 – 35,15)	< 0,001
	Không giảm (n = 82)	65	79,3	17	20,7		24,30 (21,20 – 28,43)	
HOMA-IR	Không tăng (n = 225)	106	47,1	119	52,9	< 0,001	30,20 (25,50 – 35,25)	< 0,001
	Tăng (n = 105)	76	72,4	29	27,6		24,70 (21,25 – 30,50)	

Bảng 3.9. Liên quan giữa tỷ lệ thiếu vitamin D theo kháng insulin và $G_0 \geq 7 \text{ mmol/L}$ ở đối tượng nghiên cứu

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

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

Bảng 3.10. 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 3.11. Hồi quy logistic nhị phân giữa các yếu tố nguy cơ với kháng insulin ở đối tượng nghiên cứu

Thông số \ Hồi quy logistic nhị phân	Đơn biến		Đa biến	
	OR	p	OR	p
25(OH)D $\leq 27,3$ ng/mL	3,71	< 0,001	1,38	> 0,05
Tuổi > 46	1,98	< 0,01	1,54	> 0,05
Giới nữ	1,64	< 0,05	1,51	> 0,05
BMI > 22,3	3,78	< 0,001	1,01	> 0,05
Tăng vòng bụng	12,75	< 0,001	8,85	< 0,001
Triglycerid > 2,1 mmol/L	3,99	< 0,001	3,74	< 0,001
Giảm HDL-C	2,55	< 0,001	1,74	> 0,05
HATT > 130 mmHg	5,21	< 0,001	2,08	> 0,05
HATTr > 75 mmHg	3,39	< 0,001	1,18	> 0,05
Glucose > 5,6 mmol/L	11,31	< 0,001	17,71	< 0,001

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

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

Bảng 3.12. Nồng độ 25(OH)D huyết tương trên đối tượng HCCH

Đối tượng \ 25(OH)D (ng/mL)		Thiếu		P	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	P
		n	%			
HCCH	Có (n = 119)	102	85,7	< 0,001	24,00 (20,90 – 27,00)	< 0,001
	Không (n = 211)	80	37,9		31,80 (26,90 – 36,20)	

Bảng 3.13. 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)		p	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	p
		n	%	n	%			
Vòng bụng (cm)	Bình thường (n = 168)	60	35,7	108	64,3	< 0,001	31,95 (27,18- 36,20)	< 0,001
	Tăng (n = 162)	122	75,3	40	24,7		25,35 (21,70 – 29,98)	
Triglycerid (mmol/L)	Bình thường (n = 164)	80	48,8	84	51,2	< 0,05	30,00 (25,10 – 34,48)	<0,05
	Tăng (n = 166)	102	61,4	64	38,6		27,10 (22,58 – 34,30)	
HDL-C (mmol/L)	Bình thường (n = 170)	80	47,1	90	52,9	< 0,01	30,20 (25,10 – 35,33)	<0,001
	Giảm (n = 160)	102	63,7	58	36,3		26,70 (22,40 – 32,88)	
Huyết áp (mmHg)	Bình thường (n = 230)	105	45,7	125	54,3	< 0,001	30,45 (25,90 – 35,48)	<0,001
	Tăng (n = 100)	77	77,0	23	23,0		24,70 (21,20 – 29,28)	
Glucose (mmol/L)	Bình thường (n = 194)	105	54,1	89	45,9	>0,05	29,20 (24,53 – 34,73)	>0,05
	Tăng (n = 136)	77	56,6	59	43,4		27,65 (23,03 – 33,98)	

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

Bảng 3.14. 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 3.15. Hồi quy logistic nhị phân giữa các yếu tố nguy cơ với HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Thông số	Hồi quy logistic nhị phân	Đơn biến		Đa biến	
		OR	p	OR	p
25(OH)D $\leq 28,2$ ng/mL		12,17	< 0,01	12,17	< 0,001
Tuổi > 58		1,83	< 0,05	1,83	< 0,01
Giới nữ		1,93	< 0,01	1,93	$> 0,05$
BMI $> 24,5$		4,78	< 0,001	4,78	< 0,001
HOMA $> 2,2$		19,35	< 0,05	19,35	< 0,001

Nhận xét: Ở đối tượng nghiên cứu, các yếu tố: nồng độ 25(OH)D $\leq 28,2$ ng/mL, tuổi > 58 , BMI $> 24,5$ và HOMA $> 2,2$ 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 3.16. Nồng độ 25(OH)D huyết tương theo kháng insulin và HCCH ở đối tượng nghiên cứu

Đối tượng	25(OH)D (ng/mL)	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)	$> 0,05$ (a&b)
HCCH (c)		35	$24,59 \pm 5,38$	24,90 (20,90 – 26,90)	< 0,001 (a&c)
Kháng insulin và HCCH (d)		84	$25,05 \pm 7,62$	23,25 (20,75 – 27,10)	< 0,001 (a&d)
Tổng		330	$29,84 \pm 8,55$	28,65 (24,10 – 34,33)	

Bảng 3.17. 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	

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

Bảng 3.18. 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	$< \mathbf{0,01}$
Vòng bụng (cm)	Nam	> 89	62,3%	78,3%	0,717	0,638 – 0,787	$< \mathbf{0,001}$
	Nữ	> 80	65,3%	69,6%	0,658	0,583 – 0,728	$< \mathbf{0,001}$
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	$< \mathbf{0,01}$
	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	$< \mathbf{0,05}$
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	$< \mathbf{0,001}$

Bảng 3.19. Hồi quy logistic nhị phân giữa các yếu tố nguy cơ với thiếu vitamin D ở đối tượng nghiên cứu

Hồi quy logistic nhị phân Thông số	Đơn biến		Đa biến	
	OR	p		OR
Giới nữ	3,26	< 0,001	2,88	< 0,001
BMI > 21,6	2,37	< 0,01	1,01	> 0,05
Tăng vòng bụng	5,40	< 0,001	2,91	< 0,01
Triglycerid > 1,53 mmol/L	1,75	< 0,05	1,19	> 0,05
Giảm HDL-C	2,44	< 0,001	1,55	> 0,05
HATT > 130 mmHg	3,58	< 0,001	2,76	< 0,05
HATTr > 80 mmHg	2,44	< 0,01	0,53	> 0,05
Glucose > 6,1 mmol/L	1,80	< 0,05	0,56	> 0,05
HOMA-IR > 3,0	4,95	< 0,001	2,88	< 0,05

Chương 4 BÀN LUẬN

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

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

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

Hilger và cộng sự (2014) đã nghiên cứu các giá trị liên tục của nồng độ 25(OH)D trong đánh giá có hệ thống của 195 nghiên cứu dựa trên dân số toàn thế giới. Các nghiên cứu liên quan đến hơn 168.000 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.

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

4.1.2. 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%.

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

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.

4.1.3. Hội chứng chuyển hóa 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%.

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%. 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%. 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%.

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.

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

4.2.1. 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, 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 ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

Thiếu vitamin D góp phần vào cả kháng insulin ban đầu và kết cục gây ĐTĐ do chết tế bào β . 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, nó làm giảm tiêu hóa các chất chuyển hóa quá mức.

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

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 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(OH) $_2$ 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(OH)D-1 α -hydroxylase (CYP27B1), được biểu hiện trong các tế bào β . Vitamin D cũng có thể ảnh hưởng gián tiếp đến chức năng tế bào β thông qua điều hòa dòng calci, do đó ảnh hưởng đến insulin, một quá trình phụ thuộc vào calci.

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 nhóm thiếu vitamin D cao hơn so với nhóm đủ ($p < 0,001$). Trong nhóm thiếu vitamin D, tỷ lệ tăng nồng độ insulin, HOMA-IR, và giảm chỉ số HOMA1-%B cao hơn so với nhóm đủ ($p < 0,001$).

Sheena Kayaniyil và cộng sự (2010) nghiên cứu mối liên quan của vitamin D với kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào β ở 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 và HOMA-IR ($r = -0,29$, $p < 0,0001$). Bing Han và cộng sự (2017) khảo sát mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D với kháng insulin ở 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 chỉ số HOMA-IR trong dân số thừa cân hoặc tiền ĐTĐ. 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 chỉ số HOMA-IR. Nghiên cứu ở Úc của Gagnon C và cộng sự

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

Các thử nghiệm lâm sàng can thiệp tập trung vào 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 Faghihmani 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 insulin máu, HbA1c, HOMA-IR, LDL-C và cholesterol toàn phần, có sự gia tăng đáng kể đối với QUICKI, HOMA- β và HDL-C. Nghiên cứu của El Hajj C và cộng sự (2018) ghi nhận bổ sung 30000 IU cholecalciferol mỗi tuần làm giảm đáng kể HOMA-IR, cholesterol toàn phần và LDL-C và glucose máu đối ở nhóm can thiệp so với giả dược.

+ 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.

Nghiên cứu ở Trung Quốc của Cuijuan Wang và cộng sự (2016) trên 167 nam giới thừa cân béo phì có glucose máu bình thường, trong phân tích đa biến, ghi nhận nồng độ 25(OH)D thấp là yếu tố nguy cơ độc lập với tăng HOMA-IR ở nam giới béo phì ($\beta = -0,016$, $p = 0,004$). 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, ghi nhận ở nhóm nồng độ 25(OH)D thấp có insulin máu và HOMA-IR cao hơn ($p < 0,05$) so với nhóm có đủ vitamin D. 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 có 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.

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. 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.

4.2.2. Mối 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% ($p < 0,001$). Vòng bụng và HATT ở nhóm thiếu vitamin D cao hơn so với nhóm đủ có ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

Một số nghiên cứu trên thế giới có kết quả tương đồng: Fu J và cộng sự (2018): 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%. Mitri J và cộng sự (2014): 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%. Nghiên cứu của Gagnon C và cộng sự (2012): nồng độ 25(OH)D ở nhóm HCCH là 25 (9) ng/mL thấp hơn nhóm không HCCH là 27 (10) ng/mL.

+ 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 ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

Một cuộc khảo sát lớn của Hàn Quốc (2016) đánh giá trên 180918 đối tượng đã kết luận duy trì nồng độ 25(OH)D 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. Nghiên cứu của Gradillas-García A và cộng sự (2015) ghi nhận có mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D 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 ($r = -0,14$, $p = 0,0266$). Piantanida E và cộng sự (2017) cũng ghi nhận mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D với thể trọng, vòng bụng, glucose máu đói và huyết áp tâm thu.

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

Để đánh giá hiệu quả của việc bổ sung vitamin D ở những người

mắc bệnh chuyển hóa, 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 có mối tương quan nghịch với BMI, vòng bụng, glucose máu lúc đói, insulin lúc đói, cholesterol toàn phần, triglycerid và HOMA-IR, hơn nữa, ở nhóm đủ vitamin D có liên quan đến việc tăng HOMA-S khi so sánh với nhóm thiếu vitamin D, các đối tượng mắc HCCH (41%) có nồng độ 25(OH)D 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. 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, bổ sung vitamin D làm giảm đáng kể HOMA-IR, cholesterol toàn phần, LDL-C và glucose máu đói trong nhóm can thiệp so với giả dược. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng 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 nồng độ 25(OH)D tăng từ 13,2 ng/mL lên 24,4 ng/mL, nồng độ glucose máu đói trung bình giảm 3 mg/dL và giảm HOMA-IR từ 1,17 xuống 0,84 trong nhóm được can thiệp.

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. Như vậy, phần lớn các bằng chứng hiện tại ủng hộ giả thuyết rằng nồng độ 25(OH)D đủ trong máu 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 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. Trong đó, nồng độ 25(OH)D huyết tương là yếu tố nguy cơ độc lập đối với HCCH (OR: 34,99, $p < 0,001$). Các nghiên cứu trên thế giới cũng đã chứng minh vai trò của vitamin D trong HCCH.

Kết quả nghiên cứu của Carnero r và Antonio E (2019) xác định điểm cắt của nồng độ 25(OH)D là 26 ng/mL để dự báo nguy cơ phát triển HCCH với độ nhạy là 72,2%: độ đặc hiệu: 66,4%. 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: 67,0%, độ đặc hiệu: 39,0%. Barbalho SM và cộng sự (2018) ghi nhận nồng độ

25(OH)D dưới 30 ng/mL có liên quan đáng kể với HCCH, nồng độ triglycerid cao và HDL-C thấp ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Gradillas-García A và cộng sự (2015) ghi nhận mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D dưới 20 ng/mL và HCCH sau phân tích hồi quy tuyến tính đa biến (OR: 2,02, $p < 0,021$).

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. Giá trị điểm cắt tối ưu của nồng độ 25(OH)D trong máu vẫn còn tranh luận.

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% ($p < 0,001$).

- 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 nghiên cứu bao gồm: Thiết kế cắt ngang của nó, khiến cho không thể biết bản chất của mối liên quan được phát hiện giữa thiếu 25(OH)D với kháng insulin, HCCH và các thành tố của HCCH. 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. Các đối tượng được chọn từ những người đi khám sức khỏe, 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.

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.

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.

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING
HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

NGUYEN TRONG NGHIA

**STUDY OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN PLASMA
25-HYDROXYVITAMIN D CONCENTRATION WITH INSULIN
RESISTANCE STATUS AND METABOLIC SYNDROME**

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

HUE – 2021

**Research was performed at
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY,
HUE UNIVERSITY**

Science instructor:

1. Assoc. Prof. NGUYEN THI NHAN

2. Assoc. Prof. DAO THI DUA

1st Reviewer:

2nd Reviewer:

3rd Reviewer:

The thesis will be defended at the Hue University thesis dissertation council at

You may know my thesis from:

- Library of University of Medicine and Pharmacy, Hue University
- National Library
- Learning Resource Center of Hue city

INTRODUCTION

1. The necessity of the research

Vitamin D is one of the essential nutrients to sustain the human health. As a member of the hormone family, it has a classic role in regulating the metabolism of calcium and a non-classic role in affecting cell proliferation and differentiation. With the finding of the vitamin D receptor in nearly every tissue and the more recent discovery of thousands of the vitamin D receptor binding sites throughout the genome controlling hundreds of genes, the interest in vitamin D and its impact on multiple biologic processes has accelerated tremendously as evidenced by many reports.

The metabolic syndrome (MS) substantially increases the risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular disease and is associated with a range of adverse clinical outcomes, many of which are closely associated with aging. Insulin resistance is the key etiologic defect that defines MS, a group of interrelated disorders, including obesity, hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension. It was identified that molecular action of vitamin D is involved in maintaining the normal resting levels of reactive oxygen species and Ca^{2+} , not only in pancreatic β -cells but also in insulin-responsive tissues. Both genomic and non-genomic action of vitamin D is directed towards insulin signaling. Thereby, vitamin D reduces the extent of pathologies associated with insulin resistance such as oxidative stress and inflammation. Current guidelines recommend using the serum circulating 25-OHD level, measured by a reliable assay, to evaluate vitamin D status. In the world, a lot of research has investigated the relationships between low 25(OH)D concentration with insulin resistance and MetS. However, the results of other studies are conflicting and controversial.

In Vietnam, there have been studies of 25(OH)D concentration of in patients with acute myocardial infarction, in type 2 diabetes, insulin resistance in pregnant women with gestational diabetes mellitus. Determining the relationship between 25(OH)D concentration with insulin resistance, MS...provides useful information about the role of vitamin D in some of these new pathological aspects, thereby contributes to disease monitoring and treatment. Therefore, we do this dissertation: "Study of the relationships between plasma 25-hydroxyvitamin D concentration with insulin resistance status and metabolic syndrome".

2. Research objectives

2.1. Determine the prevalence of vitamin D insufficiency, insulin resistance, and metabolic syndrome in the subjects for general health examinations at the International Medical Center – Hue Central Hospital.

2.2. Investigate the relationships between plasma 25-hydroxyvitamin D concentration with insulin resistance and metabolic syndrome in the study subjects.

3. Scientific and practical contribution of the study

3.1. Scientific contribution of the study

Metabolic syndrome, which is a group of cardio-metabolic risk factors linked to insulin resistance state, is becoming a particular concern. Subjects with insulin resistance and metabolic syndrome will increase the risk of developing cardiovascular disease and diabetes.

There have been many studies proving that plasma 25(OH)D concentration was inversely correlated with insulin resistance and metabolic syndrome. However, a causal relationship between low levels of plasma 25(OH)D with insulin resistance and MS has not been clearly demonstrated. The results of the study provided important scientific data of plasma 25(OH)D concentration in subjects with insulin resistance, MS, and support the hypothesis of a relationship between vitamin D insufficiency with insulin resistance and MS, especially in Vietnam.

3.2. Practical contribution of the study

The results of the study contribute to determine plasma 25(OH)D concentration in subjects with insulin resistance, MS, and confirm relationship between vitamin D insufficiency with insulin resistance and MS.

It is necessary to perform a 25(OH)D test in people with insulin resistance or MS. We propose the prospective and intervention studies of vitamin D in subjects with insulin resistance, MS.

4. Practical contribution of the study

This is the first study in our country to determine plasma 25(OH)D concentration in subjects with insulin resistance, MS.

The results of the study contribute to confirm the relationships between vitamin D insufficiency with insulin resistance and MS.

DISSERTATION PROPOSAL STRUCTURE

Dissertation has 127 pages with 4 chapters, 37 tables, 9 pictures, 1 diagrams, 19 charts, 148 references (Vietnamese: 21, English: 127). Introduction: 3 pages. Overview: 33 pages. Subjects and research methods: 17 pages. Results: 36 pages. Discussion: 34 pages. Conclusion: 2 pages. The study limitations: 1 page. Recommendations: 1 page.

Chapter 1

OVERVIEW

1.1. OVERVIEW OF VITAMIN D

Novel Actions of Vitamin D: Regulates cell proliferation and differentiation and has a key role in the responses of the immune and nervous systems. With the finding of the vitamin D receptor in nearly every tissue and the more recent discovery of thousands of the vitamin D receptor binding sites throughout the genome controlling hundreds of genes, the interest in vitamin D and its impact on multiple biologic processes has accelerated tremendously as evidenced by many reports. Evidence of extraskeletal effects of vitamin D includes xenobiotic detoxification, oxidative stress reduction, neuroprotective functions, antimicrobial defense, immunoregulation, anti-inflammatory/anticancer actions, and cardiovascular benefits.

1.2. VITAMIN D AND INSULIN RESISTANCE

Mechanism of action of vitamin D on insulin resistance:

- + Vitamin D maintains pancreatic β -cells function.
- + The effect of vitamin D on insulin signaling and sensitivity.
- + Vitamin D alters epigenetic modifications evoked by upregulation of DNA demethylases genes
- + The effect of vitamin D on adipogenesis.
- + Vitamin D reduces sub-inflammation coexisting with insulin resistance.

1.3. VITAMIN D AND METABOLIC SYNDROME

+ Vitamin D with obesity: different explanations have been suggested for obesity associated vitamin D insufficiency including a) Volumetric dilution which means that serum levels of vitamin D decrease as body size and hence fat stores increase. b) Differences in lifestyle between obese and lean people. c) Differences in the ability to activate vitamin D between obese and lean individuals. d) Vitamin D sequestration within adipose tissue: Sequestration means that orally-taken and cutaneously synthesized vitamin D are tightly bound in fat depots and thus not appropriately released into the circulation to support serum 25(OH)-D3 concentrations.

+ Vitamin D với dyslipidemia: findings from several studies show an association between hypovitaminosis D and the atherogenic dyslipidemia characterized by increased concentrations of

triglycerides, decreased HDL-Cholesterol.

- + Vitamin D with hypertension: vitamin D plays an important role in the renin gene promoter activity, increases the expression of renin mRNA and plasma renin, causing hypertension. The effect of vitamin D on improving endothelial function and prevention of secondary hyperparathyroidism.

- + Vitamin D with hyperglycemia: vitamin D functions related to glucose homeostasis:

- The effect on pancreatic β -cells to increase insulin secretion: decreased beta cell apoptosis, modulation calcium flux in β cell, regulation calbindin function.

- The effect on adipose tissue to increase insulin sensitivity: stimulation insulin receptor expression, PPAR- δ receptors activation, regulation of human adipose tissue growth and remodeling.

- The effect on muscle to increase insulin sensitivity: stimulation insulin receptor expression, PPAR- δ receptors activation, Improvement in muscle oxidative phosphorylation, changes in intracellular calcium.

- The effect on systemic inflammation: protection against beta-cell cytokines-induced apoptosis and Deregulation of nuclear factor-kappa B.

Chapter 2

SUBJECTS AND METHODS

2.1. STUDY SUBJECTS

2.1.1. Inclusion criteria

- + We conducted the study in the people for general health examinations at the International Medical Center–Hue Central Hospital, voluntarily take part in the research program, had no features of exclusion criteria.

- + We examined study subjects in combination with subclinical to test vitamin D status, insulin resistance, and metabolic syndrome.

- + The study included 330 study subjects.

2.1.1.1. Criteria for assessing vitamin D status

Study subjects have vitamin D insufficiency based on the Endocrine Society criteria (2011): 25(OH)D concentrations < 30 ng/mL

2.1.1.2. Criteria for assessing insulin resistance status

Study subjects have insulin resistance based on the HOMA-IR.

- + The formulas of HOMA-IR = $I_0 \times G_0 / 22,5$.

- + Insulin resistance: HOMA-IR > 2,6 according to Ascaso JF et al.

2.1.1.3. Diagnosis of metabolic syndrome

In our study, diagnosis of metabolic syndrome according to IDF (2005): For a person to be defined as having the MS, they must have raised waist circumference for Asian race (waist circumference ≥ 90 cm in males; ≥ 80 cm in females) plus any two of four additional factors. These four factors are:

- + Raised triglyceride level: ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,7$ mmol/L) or specific treatment for these lipid abnormalities.

- + Reduced HDL-Cholesterol: < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) in males and < 50 mg/dL ($< 1,29$ mmol/L) in females or specific treatment for these lipid abnormalities.

- + Raised blood pressure (systolic blood pressure ≥ 130 or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg) or treatment of previously diagnosed hypertension.

- + Raised fasting plasma glucose: ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L) or previously diagnosed type 2 diabetes.

2.1.2. Exclusion criteria

We examined study subjects in combination with subclinical to exclude the following subjects:

- Refusal of participation in the study.
- Pregnancy.
- Present use of vitamin D containing drugs.
- Present acute illnesses.
- Present malignancy.
- Present autoimmune disease.
- Present chronic diseases and conditions: cirrhosis, chronic kidney disease, parathyroid disease, osteoporosis, osteomalacia, the present use of corticoid (>1 month), diabetes.
- Subjects with abdominal wall defect, thoracic spinal deformity.
- Subjects can't stand alone.
- Subjects with severe dementia.

2.2. RESEARCH METHODS

Descriptive, cross-sectional methods.

2.2.1. Sample size

Formula to calculate the sample size:

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

p: According to Ho Pham Thuc Lan, vitamin D insufficiency prevalence in an urban population in Vietnam was 37,7%, $p = 0,377$.

d: Desired error, in our study: $d = 0,06$.

Sample size: $n = 251$.

We conduct convenience sampling until the quantity of Sufficient sample size

Our study was conducted on 330 subjects.

2.2.2. Research parameters

2.2.2.1. The medical interview and clinical examination to collect some characteristics of study subjects

+ Information obtained by the medical interview: age, sex, history (treatment of previously diagnosed hypertension, dyslipidemia, diabetes, features of exclusion criteria).

+ Measure waist circumference, height, weight, calculate body mass index (BMI), measure blood pressure.

2.2.2.2. Laboratory tests

Taking venous blood samples from study subjects in the morning, before eating (at least 8 hours away from the previous calorie intake). All tests were analyzed in the Hematology and Biochemistry laboratory at the International Medical Center – Hue Central Hospital.

The test includes:

+ Fasting plasma glucose, measuring units: mmol/L.

+ Fasting plasma insulin, measuring units: $\mu\text{IU/mL}$.

+ Fasting plasma triglyceride and HDL-C, measuring units: mmol/L.

+ Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations: measuring units: ng/mL.

Research facilities: AU680-Beckman Coulter performs the glucose, triglyceride, HDL-C test and ARCHITECT i2000SR performs the insulin, 25-hydroxyvitamin D test.

2.2.3. Diagnosis and assessment criteria

2.2.3.1. Assessment criteria of vitamin D insufficiency

In our study: Vitamin D insufficiency was assessed according to Endocrine Society criteria (2011): 25(OH)D concentrations $<30 \text{ ng/mL}$.

2.2.3.2. Assessment criteria of insulin resistance status

In our study:

+ Increase insulin concentration: insulin concentration $\geq 12 \mu\text{U/mL}$.

+ β -cell dysfunction: $\text{HOMA1-\%B} \geq 116$.

The formulas of $\text{HOMA1-\%B} = (20 \times I_0)/(G_0 - 3,5)$

+ Insulin resistance: $\text{HOMA-IR} > 2,6$.

2.2.3.3. *Diagnosis of metabolic syndrome*

In our study, diagnosis of metabolic syndrome according to IDF (2005).

2.2.3.2. *Diagnosis of overweight, obesity*

In our study:

+ $23,0 < \text{BMI} \leq 24,9$: Overweight.

+ $\text{BMI} \geq 25,0$: Obesity.

2.2.4. DATA PROCESSING

+ Data processing by the medical statistical method, through the system software SPSS version 25.0 and Medcalc version 19.1.3.

+ Calculate the average value ($\bar{X}$) - Standard deviation (SD) or Median - Interquartile Range (IQR) of 25(OH)D, insulin, HOMA1-%B, HOMA-IR, components of metabolic syndrome and other risk factors

+ Use the T-test to compare the average differences between the two groups.

+ Draw ROC curve, determine a cutoff-point value, sensitivity, specificity, AUC of 25(OH)D concentration and risk factors for predicting insulin resistance and metabolic syndrome.

+ Binary logistic risk factors for predicting insulin resistance, metabolic syndrome and vitamin D insufficiency.

2.3. ETHICS IN MEDICAL RESEARCH

+ The research proposal was approved by the University of Medicine – Pharmacy, Hue University, and Hue Central Hospital.

+ Participants were fully explained and informed about the purpose, content, research method. These subjects voluntarily agreed to participate in our study.

+ All information collected during the research process is complete security.

+ We only use this information for scientific research purposes.

Chapter 3

RESEARCH RESULTS

3.1. CHARACTERISTICS OF THE STUDY SUBJECTS

Table 3.1. Characteristics of the study subjects

Parameter		n	%
Sex	Male	153	46,4
	Female	177	53,6
Age group	< 40	64	19,4
	40 – 59	208	63,0
	≥ 60	58	17,6
	X ± SD	49,90 ± 11,38	
Weight (BMI)	Normal	144	43,6
	Overweight	98	29,7
	Obesity	88	26,7
	X ± SD	23,47 ± 3,00	

3.2. CHARACTERISTICS OF PLASMA 25-HYDROXYVITAMIN D CONCENTRATION INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC SYNDROME

3.2.1. Characteristics of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in the study subjects

Table 3.2. Plasma 25(OH)D concentration in the study subjects

Vitamin D Parameter		Insufficient		p	IQR	p
		n	%			
General (N = 330)		182	55,2	-	28,65 (24,10 – 34,33)	-
Sex	Male (n = 153)	61	39,9	< 0,001	32,10 (26,10 – 37,50)	< 0,01
	Female (n = 177)	121	68,4		26,70 (22,50 – 31,30)	
Age	< 40 age (n = 64)	39	60,9	-	27,35 (22,65 – 32,93)	-
	40 – 59 age (n = 208)	108	51,9	> 0,05	29,50 (24,30 – 34,60)	> 0,05
	≥ 60 age (n = 58)	35	60,3	> 0,05	27,20 (24,48 – 33,90)	> 0,05
Weight	Normal (n = 144) (a)	69	47,9	< 0,05 (a&c)	30,00 (25,00 – 34,58)	< 0,05 (a&c)
	Overweight (n = 98) (b)	58	59,2		27,20 (22,80 – 34,18)	
	Obesity (n = 88) (c)	55	62,5		27,05 (22,65 – 33,08)	

3.2.2. Characteristics of insulin resistance in the study subjects

Table 3.3. Insulin concentration, HOMA1-%B, and HOMA-IR in the study subjects

Parameter		n	%	$\bar{X} \pm SD$	IQR
Insulin ($\mu\text{U/mL}$)	Increase	77	23,3	$9,74 \pm 7,02$	$7,75$ (5,00 – 11,33)
HOMA1-%B	Decrease	248	75,2	$93,14 \pm 51,35$	$84,00$ (57,41 – 115,46)
HOMA-IR	Increase	105	31,8	$2,56 \pm 2,20$	$1,93$ (1,20 – 2,92)

Table 3.4. Insulin concentration, HOMA1-%B, and HOMA-IR by sex in the study subjects

Parameter \ Sex		Male (n = 153)		Female (n = 177)		p
		n	%	n	%	
Insulin ($\mu\text{U/mL}$)	Increase	27	17,6	50	28,2	< 0,05
	IQR	$6,80$ (4,75 – 10,50)		$8,50$ (6,05 – 13,10)		< 0,01
HOMA1-%B	Decrease	127	83,0	121	68,4	< 0,01
	IQR	$75,38$ (48,46 – 101,08)		$93,75$ (65,50 – 124,38)		< 0,001
HOMA-IR	Increase	40	26,1	65	36,7	< 0,05
	IQR	$1,67$ (1,09 – 2,64)		$2,09$ (1,41 – 3,16)		< 0,05

Table 3.5. Insulin concentration, HOMA1-%B, and HOMA-IR by age group in the study subjects

Parameter \ Age group	< 40 age (n = 64) (a)		40 – 59 age (n = 208) (b)		≥ 60 age (n = 58) (c)		p	
	n	%	n	%	n	%	(a)&(b)	(a)&(c)
Increase insulin ($\mu\text{U/mL}$)	13	20,3	46	22,1	18	31,0	> 0,05	> 0,05
	$7,70$ (5,13 – 10,40)		$7,85$ (4,93 – 11,30)		$7,70$ (5,18 – 13,45)		> 0,05	> 0,05
Decrease HOMA1-%B	47	73,4	157	75,5	44	75,9	> 0,05	> 0,05
	$82,48$ (60,00 – 121,33)		$82,69$ (56,36 – 114,05)		$86,67$ (52,72 – 117,08)			
Increase HOMA-IR	15	23,4	67	32,2	23	39,7	> 0,05	> 0,05
	$1,88$ (1,29 – 2,54)		$1,96$ (1,18 – 2,91)		$1,95$ (1,24 – 3,43)		> 0,05	> 0,05

3.2.3. Characteristics of metabolic syndrome in the study subjects

Table 3.6. Characteristics of MS in the study subjects

Parameter		n	%
Raised waist circumference (cm)		162	49,1
Raised triglyceride level (mmol/L)		166	50,3
Low HDL-C (mmol/L)		160	48,5
Raised blood pressure (mmHg)		100	30,3
Hyperglycemia (mmol/L)		136	41,2
MS	General (N = 330)	119	36,1
	Male (n = 153)	64	28,1
	Female (n = 177)	208	42,9
	< 40 age (n = 64)	20	31,3
	40 – 59 age (n = 208)	73	35,1
	≥ 60 age (n = 58)	26	44,8

3.3. THE RELATIONSHIPS BETWEEN PLASMA 25-HYDROXYVITAMIN D CONCENTRATION WITH INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC SYNDROME

3.3.1. The relationships between plasma 25-hydroxyvitamin D concentration with insulin resistance

3.3.1.1. The relationships between plasma 25-hydroxyvitamin D concentration with insulin resistance

Table 3.7. Plasma 25(OH)D concentration in subjects with insulin resistance

25(OH)D (ng/mL) Insufficient				p	IQR	p
		n	%			
Subjects	Yes (n = 105)	76	72,4	< 0,001	24,70 (21,25 – 30,50)	< 0,001
	No (n = 225)	106	47,1		30,20 (25,50 – 35,25)	

Table 3.8. The relationships between the prevalence of vitamin D insufficiency with insulin concentration, HOMA1-%B, and HOMA-IR in the study subjects

Vitamin D Parameter		Insufficient (n = 182)		Sufficient (n = 148)		p	IQR	p
		n	%	n	%			
Insulin (μ U/mL)	Not increase (n = 153)	118	46,6	135	53,4	< 0,001	30,30 (25,55 – 35,35)	< 0,001
	Increase (n = 77)	64	83,1	13	16,9		23,30 (21,20 – 27,10)	
HOMA1-%B	Decrease (n = 148)	117	47,2	131	52,8	< 0,001	30,30 (25,53 – 35,15)	< 0,001
	Not decrease (n = 82)	65	79,3	17	20,7		24,30 (21,20 – 28,43)	
HOMA-IR	Not increase (n = 225)	106	47,1	119	52,9	< 0,001	30,20 (25,50 – 35,25)	< 0,001
	Increase (n = 105)	76	72,4	29	27,6		24,70 (21,25 – 30,50)	

Table 3.9. The relationships between the prevalence of vitamin D insufficiency according to insulin resistance and $G_0 \geq 7$ mmol/L in the study subjects

Vitamin D Subjects		Insufficient		Sufficient		p
		n	%	n	%	
Not insulin resistance and $G_0 < 7$ mmol/L (n = 222) (a)		106	47,7	116	52,3	-
Insulin resistance (n = 89) (b)		65	73,0	24	27,0	$p_{(a\&b)} < 0,001$
$G_0 \geq 7$ mmol/L (n = 3) (c)		0	0,0	3	100,0	$p_{(a\&c)} -$
Insulin resistance and $G_0 \geq 7$ 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	

3.3.1.2. Risk factors predicting insulin resistance in the study subjects

Table 3.10. The cut-off point for risk factors for a predictor of insulin resistance in the study subjects

Parameter		Cut-off point	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI	p
25(OH)D (ng/mL)		≤27,3	67,6%	64,0%	0,683	0,63 – 0,73	<0,001
Age (year)		>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
Waist circumference (cm)	Male	>89	72,5%	74,3%	0,751	0,67 – 0,82	<0,001
	Female	>79	93,9%	61,6%	0,809	0,74 – 0,86	<0,001
Triglyceride (mmol/L)		>2,1	58,1%	76,0%	0,697	0,65 – 0,75	<0,001
HDL-C (mmol/L)	Nam	≤1,01	47,5%	68,1%	0,581	0,50 – 0,66	>0,05
	Nür	≤1,32	78,5%	43,8%	0,612	0,54 – 0,68	<0,05
SBP (mmHg)		>130	51,4%	83,1%	0,697	0,65 – 0,75	<0,001
DBP (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

SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure

Table 3.11. Logistic regression analysis risk factors for the prediction of insulin resistance in the study subjects

Parameter \ Logistic regression	Univariate		Multivariable	
	OR	p	OR	p
25(OH)D ≤ 27,3 ng/mL	3,71	< 0,001	1,38	> 0,05
Age > 46	1,98	< 0,01	1,54	> 0,05
Sex (Female)	1,64	< 0,05	1,51	> 0,05
BMI > 22,3	3,78	< 0,001	1,01	> 0,05
Raised waist circumference	12,75	< 0,001	8,85	< 0,001
Triglyceride > 2,1 mmol/L	3,99	< 0,001	3,74	< 0,001
Low HDL-C	2,55	< 0,001	1,74	> 0,05
SBP >130 mmHg	5,21	< 0,001	2,08	> 0,05
DBP >75 mmHg	3,39	< 0,001	1,18	> 0,05
Glucose >5,6 mmol/L	11,31	< 0,001	17,71	< 0,001

3.3.2. The relationships between plasma 25-hydroxyvitamin D concentration with metabolic syndrome

3.3.2.1. The relationships between plasma 25-hydroxyvitamin D concentration with metabolic syndrome

Table 3.12. Plasma 25(OH)D concentration in subjects with metabolic syndrome

Subjects \ 25(OH)D (ng/mL)		Insufficient		p	IQR	p
		n	%			
MS	Yes (n = 119)	102	85,7	< 0,001	24,00 (20,90 – 27,00)	< 0,001
	No (n = 211)	80	37,9		31,80 (26,90 – 36,20)	

Table 3.13. The relationships between the prevalence of vitamin D insufficiency with components of MS in the study subjects

Components \ Vitamin D		Insufficient (n = 182)		Sufficient (n = 148)		p	IQR	p
		n	%	n	%			
Waist circumference (cm)	Normal (n = 168)	60	35,7	108	64,3	< 0,001	31,95 (27,18- 36,20)	< 0,001
	Increase (n = 162)	122	75,3	40	24,7		25,35 (21,70 – 29,98)	
Triglyceride (mmol/L)	Normal (n = 164)	80	48,8	84	51,2	< 0,05	30,00 (25,10 – 34,48)	< 0,05
	Increase (n = 166)	102	61,4	64	38,6		27,10 (22,58 – 34,30)	
HDL-C (mmol/L)	Normal (n = 170)	80	47,1	90	52,9	< 0,01	30,20 (25,10 – 35,33)	< 0,001
	Low (n = 160)	102	63,7	58	36,3		26,70 (22,40 – 32,88)	
Blood pressure (mmHg)	Normal (n = 230)	105	45,7	125	54,3	< 0,001	30,45 (25,90 – 35,48)	< 0,001
	Increase (n = 100)	77	77,0	23	23,0		24,70 (21,20 – 29,28)	
Glucose (mmol/L)	Normal (n = 194)	105	54,1	89	45,9	> 0,05	29,20 (24,53 – 34,73)	> 0,05
	Increase (n = 136)	77	56,6	59	43,4		27,65 (23,03 – 33,98)	

3.3.2.2. Risk factors predicting metabolic syndrome in the study subjects

Table 3.14. The cut-off point for risk factors for a predictor of metabolic syndrome in the study subjects

Parameter	Cut-off point	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI	p
25(OH)D (ng/mL)	$\leq 28,2$	83,2%	71,1%	0,802	0,76 – 0,84	< 0,001
Age (year)	> 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

Table 3.15. Logistic regression analysis risk factors for the prediction of metabolic syndrome in the study subjects

Logistic regression Parameter	Univariate		Multivariable	
	OR	p	OR	p
25(OH)D $\leq 28,2$ ng/mL	12,17	< 0,01	12,17	< 0,001
Age > 58	1,83	< 0,05	1,83	< 0,01
Sex (Female)	1,93	< 0,01	1,93	$> 0,05$
BMI $> 24,5$	4,78	< 0,001	4,78	< 0,001
HOMA-IR $> 2,2$	19,35	< 0,05	19,35	< 0,001

3.3.3. The relationships between the prevalence of vitamin D insufficiency according to insulin resistance and metabolic syndrome

Table 3.16. Plasma 25(OH)D concentration according to according to insulin resistance and metabolic syndrome in the study subjects

25(OH)D (ng/mL) Subjects	n	$\bar{X} \pm SD$	IQR	p
Not insulin resistance and not MS (a)	190	32,60 $\pm$ 8,30	31,70 (26,80 – 36,30)	-
Insulin resistance (b)	21	32,77 $\pm$ 5,83	32,70 (30,35 – 36,35)	> 0,05 (a&b)
MS (c)	35	24,59 $\pm$ 5,38	24,90 (20,90 – 26,90)	< 0,001 (a&c)
Insulin resistance and MS (d)	84	25,05 $\pm$ 7,62	23,25 (20,75 – 27,10)	< 0,001 (a&d)
Total	330	29,84 $\pm$ 8,55	28,65 (24,10 – 34,33)	

Table 3.17. The relationships between the prevalence of vitamin D insufficiency according to according to insulin resistance and metabolic syndrome in the study subjects

Vitamin D Subjects	Insufficient		Sufficient		p
	n	%	n	%	
Not insulin resistance and not MS (n = 190) (a)	76	40,0	114	60,0	-
Insulin resistance (n = 21) (b)	4	19,0	17	81,0	$p_{(a\&b)} > 0,05$
MS (n = 35) (c)	30	85,7	5	14,3	$p_{(a\&c)} < \mathbf{0,001}$
Insulin resistance and MS (n = 84) (d)	72	85,7	12	14,3	$p_{(a\&d)} < \mathbf{0,001}$
(N = 330)	182	55,2	148	44,8	

3.3.4. Risk factors predicting vitamin D insufficiency in the study subjects

Table 3.18. The cut-off point for risk factors for a predictor of vitamin D insufficiency in the study subjects

Parameter		Cut-off point	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI	p
Age (year)		≤ 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
Waist circumference (cm)	Male	> 89	62,3%	78,3%	0,717	0,638 – 0,787	< 0,001
	Female	> 80	65,3%	69,6%	0,658	0,583 – 0,728	< 0,001
Triglyceride (mmol/L)		> 1,53	60,4%	53,4%	0,557	0,501 – 0,611	> 0,05
HDL-C (mmol/L)	Male	≤ 1,14	60,7%	56,5%	0,603	0,520 – 0,681	< 0,01
	Female	≤ 1,36	74,4%	42,9%	0,554	0,478 – 0,629	> 0,05
SBP (mmHg)		> 130	38,5%	85,1%	0,566	0,511 – 0,620	< 0,05
DBP (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

Table 3.19. Logistic regression analysis risk factors for the prediction of vitamin D insufficiency in the study subjects

Parameter \ Logistic regression	Univariate		Multivariable	
	OR	p	OR	p
Sex (Female)	3,26	< 0,001	2,88	< 0,001
BMI > 21,6	2,37	< 0,01	1,01	> 0,05
Raised waist circumference	5,40	< 0,001	2,91	< 0,01
Triglyceride > 1,53 mmol/L	1,75	< 0,05	1,19	> 0,05
Low HDL-C	2,44	< 0,001	1,55	> 0,05
SBP > 130 mmHg	3,58	< 0,001	2,76	< 0,05
DBP > 80 mmHg	2,44	< 0,01	0,53	> 0,05
Glucose > 6,1 mmol/L	1,80	< 0,05	0,56	> 0,05
HOMA-IR > 3,0	4,95	< 0,001	2,88	< 0,05

Chapter 4

DISCUSSION

4.1. CHARACTERISTICS OF PLASMA 25-HYDROXYVITAMIN D CONCENTRATION INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC SYNDROME

4.1.1. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in the study subjects

Our research results showed that plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in the study subjects was 28,65 (24,10 – 34,33) ng/mL and the prevalence of vitamin D insufficiency was 73,1% (182 participants).

Hilger et al (2014) identified 195 studies conducted in forty-four countries involving more than 168000 participants. Mean population-level 25(OH)D values varied considerably across the studies (range 2 – 54 ng/mL), with 88,1% of the studies reporting mean values below 30 ng/mL, 37,3% below 20 ng/mL and 6,7% below 10 ng/mL.

Thus, plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and vitamin D insufficiency prevalence have many different values which may depend on study subjects, race, latitude, season, laboratory, quantitative methods...

4.1.2. Insulin resistance in the study subjects

Our research results showed that insulin concentration was 7,75 (5,00 – 11,33), HOMA1-%B was 84,00 (57,41 – 115,46), and HOMA-IR was 1,93 (1,20 – 2,92) The prevalence of elevated insulin concentration was 23,3%, decreased HOMA1-%B was 75,2%, and elevated HOMA-IR was 31,8%.

Insulin resistance prevalence is widely variable across demographics. Whereas European populations appear to boast lower prevalence of insulin resistance, estimated at 17% in a Danish study, it has been reported to be as high as 51% in central Iran. On the other hand, insulin resistance prevalence has been estimated at 39,1% at Mexican American subjects.

Indeed, differing genetic, epigenetic, and sociocultural factors are important determinants of insulin sensitivity. In addition, utilization of insulin resistance -assessing methods different from HOMA-IR or arbitrary cut-offs may also contribute to these disparities.

4.1.3. Metabolic syndrome in the study subjects

Our research results showed that the total number of study subjects was 330 people, there was 119 subjects with MS (36,1%), and 211 subjects without MS (63,9%).

Maria Aguilar et al (2015) from 2003 to 2012, overall prevalence of the metabolic syndrome in the United States was 33%. SPECT-China is a population-based cross-sectional survey on Chinese adults aged ≥ 18 years in East China, a total of 10441 Chinese residents of Boren Jiang et al (2018), showed that MS prevalence was 22%. Herningtyas et al (2019) showed that on 8573 people in the Indonesian population, the prevalence of MetS in Indonesia was 21,66%.

Thus, the prevalence of MS may be different depending on study subjects, sample selection, sample size, geographic area, and ethnicity. This can give us suggestions on the impact of sunlight, and the nutrition and habits of the ethnic groups on the risk of MS.

4.2. THE RELATIONSHIPS BETWEEN PLASMA 25-HYDROXYVITAMIN D CONCENTRATION WITH INSULIN RESISTANCE STATUS AND METABOLIC SYNDROME

4.2.1. The relationships between plasma 25-hydroxyvitamin D concentration with insulin resistance

+ *Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and insulin resistance*

Our research results showed that plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in subjects with insulin resistance was 24,70 (21,25 – 30,50) ng/mL lower than subjects without insulin resistance was 30,20 (25,50 – 35,25) ng/mL ($p < 0,001$) and vitamin D insufficiency prevalence in subjects with insulin resistance was 72,4% higher than subjects without insulin resistance was 47,1% ($p < 0,001$).

The low levels of vitamin D may contribute to the onset of both insulin resistance and the subsequent decline in β -cells that results in diabetes. Vitamin D acts to maintain a large number of cellular processes and this acts to reduce the onset of diabetes: it maintains the Wnt/ β -catenin signaling pathway that inhibits adipocyte differentiation during adipogenesis. It also prevents apoptosis by reducing the expression of the mitochondrial uncoupling protein 2. With regard to insulin resistance, it acts to maintain the insulin signaling pathway by increasing the expression of the insulin

receptor. Vitamin D has an important role in regulating the secretion of the adipokines that play an important role in maintaining both glucose and lipid homeostasis. By regulating the formation of leptin, which reduces appetite, it reduces the ingestion of excessive metabolites.

+ *The relationships between vitamin D insufficiency with insulin resistance*

There is a growing body of evidence suggesting that vitamin D has a role in insulin resistance, which is generally regarded as the central mechanism for metabolic syndrome. On the other hand, insulin secretion is central to the development of hyperglycemia. Vitamin D may enhance insulin sensitivity in several ways, including increasing the expression of insulin receptors, activating transcription factors important in glucose homeostasis or indirectly via regulating calcium, which is essential for insulin-mediated intracellular processes. 1,25(OH)₂D, to vitamin D receptor, which is expressed in beta cells or by the activation of vitamin D, which may occur within the beta cell by the 25-OHD-1αhydroxylase (CYP27B1), which is expressed in beta cells. Vitamin D can also affect beta-cell function indirectly via calcium regulation, which in turn affects insulin secretion, a calcium-dependent process.

Our research results showed that insulin levels, HOMA1-%B, and HOMA-IR in the vitamin D insufficiency group was higher than in the sufficient group ($p < 0,001$). In the vitamin D insufficiency group, the prevalence of elevated insulin levels, decreased HOMA1-%B, and elevated HOMA-IR were was higher than that in the sufficient group ($p < 0,001$).

Similar studies showed that plasma 25(OH)D was inversely correlated to HOMA-IR ($r = -0,29$, $p < 0,0001$, Sheena Kayaniyil et al 2010), and HOMA1-%B ($r = -0,031$, $p < 0,027$), HOMA-IR ($r = -0,138$, $p < 0,0001$) (Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010 – 2012).

+ *The predictor value of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration for insulin resistance*

Our research results showed that plasma 25(OH)D concentration has a predictive value in insulin resistance ($AUC > 0,6$, and $p < 0,001$).

Numerous studies worldwide had similar results: Cuijuan Wang et al (2016): 25(OH)D₃ levels in obese patients was an independent

risk factor for the increases in HOMA-IR ($\beta = -0,016$, $p = 0,004$). Barbalho SM et al (2018): low 25(OH)D levels had higher insulin and HOMA-IR levels ($p < 0.05$). Kayaniyl S et al (2010): vitamin D may play a role in the pathogenesis of type 2 diabetes, as 25(OH)D concentration was independently associated with both insulin sensitivity and β -cell function among individuals at risk of type 2 diabetes.

Recent findings suggested that the molecular background of insulin resistance formation is connected with vitamin D deficiency. Both genomic and non-genomic molecular actions of vitamin D is involved in the maintenance of insulin sensitivity. The result of basic and clinical studies revealed that vitamin D deficiency is a crucial factor that may accelerate insulin resistance formation.

4.2.2. The relationships between plasma 25-hydroxyvitamin D concentration with metabolic syndrome

+ Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome

Our research results showed that plasma 25(OH)D concentration in subjects with MS was 24,00 (20,90 – 27,00) ng/mL lower than subjects without MS was 31,80 (26,90 – 36,20) ng/mL ($p < 0,001$) and vitamin D insufficiency prevalence in subjects with MS was 85,7%. Waist circumference, and SBP in the vitamin D insufficiency group were higher than in the sufficient group ($p < 0,001$)

Numerous studies worldwide had similar results: Fu J et al (2018): 25(OH)D concentration in subjects with MS was 12,49 (10,34 – 18,28) ng/mL lower than subjects without MS was 14,21 (11,08 – 19,09) ng/mL and vitamin D insufficiency in subjects with MS was 80,7%. Mitri J et al (2014): 25(OH)D concentration in subjects with MS was 20,9 (9,4) ng/mL lower than subjects without MS was 23,2 (10,3) ng/mL and vitamin D insufficiency in subjects with MS was 75,7%. Gagnon C et al (2012): 25(OH)D concentration in subjects with MS was 25 (9) ng/mL lower than subjects without MS was 27 (10) ng/mL.

+ *The relationships between vitamin D insufficiency with metabolic syndrome*

In the vitamin D insufficiency group, our research results showed that were the prevalence of raised waist circumference, raised triglyceride, low HDL-C, raised blood pressure were higher than that in the sufficient group ($p < 0,05$ to $p < 0,001$).

Numerous studies worldwide had similar results: the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (2016) in 80918 subjects: 25(OH)D concentration $\geq 21,4$ ng/mL in males and $\geq 17,2$ ng/mL in females were associated with lower risk of insulin resistance and MS. Gradillas-García A et al (2015): there was significantly inversely correlation between 25(OH)D concentration and waist circumference ($r = -0,19$, $p = 0,0014$), blood pressure ($r = -0,14$, $p = 0,0272$), triglycerid ($r = -0,18$, $p = 0,0037$), while the correlation was positive with HDL-C ($r = -0,14$, $p = 0,0266$). Piantanida E et al (2017): an inverse association emerged among 25(OH)D, BMI ($p = 0,001$) and waist circumference ($p = 0,003$). 25(OH)D concentration was inversely related to fasting blood glucose and SBP ($p = 0,01$ and $0,02$).

Recent findings suggested that determining the plasma 25-hydroxyvitamin D concentration helps identify accurately the stages of the people with MS risk.

+ *The predictor value of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration for metabolic syndrome*

Our research results showed that plasma 25(OH)D concentration is an independent risk factor for the prediction of MS (OR: 34,99, $p < 0,001$).

Numerous studies worldwide revealed that vitamin D role a play in MS. Carnero r and Antonio E (2019): a ROC curve establishes the cut-off point of 26 ng/ml to discriminate the risk of developing MS depending on the value of 25(OH)D: sensitivity 72,2%, specificity 66,4%, AUC 0,697 ($p < 0,0001$). Yanhui Lu et al (2015): the cut-off value of serum 25(OH)D that reflected MS was 15,655 ng/mL, sensitivity 67,0%, specificity 39,0%. Barbalho SM et al (2018): 25(OH)D concentration < 30 ng/mL: possess significant higher values for triglyceride, low HDL-C and MS prevalence ($p < 0,05$). Gradillas-García A et al (2015): results of multiple logistic regression analysis to evaluate the association between MS and 25(OH)D concentration < 20 ng/mL (OR: 2,02, $p < 0,021$).

Combs Gerald F and McClung James P (2017): the most informative indicator of vitamin D status is the concentration of 25(OH)D in serum/plasma. Those levels are normally in the range of 10 – 40 ng/mL. The optimal cut-off point for 25(OH)D concentration is still controversial.

CONCLUSION

The study was conducted plasma 25(OH)D concentration in 330 subjects for general health examinations. Our research results had the following conclusions:

1. The prevalence of vitamin D insufficiency, insulin resistance, and metabolic syndrome in the study subjects

1.1. The prevalence of vitamin D insufficiency in the study subjects

- Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in the study subjects was 28,65 (24,10 – 34,33) ng/mL and the prevalence of vitamin D insufficiency was 55,2% (182 participants).

1.2. The prevalence of insulin resistance in the study subjects

- Insulin concentration was 7,75 (5,00 – 11,33), HOMA1-%B was 84,00 (57,41 – 115,46), and HOMA-IR was 1,93 (1,20 – 2,92).

- The prevalence of elevated insulin concentration was 23,3%, decreased HOMA1-%B was 75,2%, and elevated HOMA-IR was 31,8%.

1.3. The prevalence of metabolic syndrome in the study subjects

- There was 119 subjects with MS (36,1%), and 211 subjects without MS (63,9%).

- The prevalence of raised waist circumference was 49,1%, raised triglyceride level was 50,3%, low HDL-C was 48,5%, raised blood pressure was 30,3%, and hyperglycemia was 41,2%.

2. The relationships between plasma 25-hydroxyvitamin D concentration with insulin resistance and metabolic syndrome

2.1. The relationships between plasma 25-hydroxyvitamin D concentration with insulin resistance and metabolic syndrome

- Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in subjects with insulin resistance was 24,70 (21,25 – 30,50) ng/mL lower than subjects without insulin resistance was 30,20 (25,50 – 35,25) ng/mL ($p < 0,001$) and vitamin D insufficiency prevalence in subjects with insulin resistance was 72,4% higher than subjects without insulin resistance was 47,1% ($p < 0,001$).

- In the vitamin D insufficiency group, the prevalence of insulin resistance was 41,8% higher than that in the vitamin D sufficient group was 19,6% ($p < 0,001$).

- Plasma 25(OH)D concentration $\leq 27,3$ ng/mL has a predictive value in insulin resistance with sensitivity of 67,6%; specificity of 64,0%; AUC of 0,683, $p < 0,001$.

- Plasma 25(OH)D concentration in subjects with MS was 24,00 (20,90 – 27,00) ng/mL lower than subjects without MS was 31,80 (26,90 – 36,20) ng/mL ($p < 0,001$). Vitamin D insufficiency prevalence in subjects with MS was 85,7% higher than subjects without MS was 37,9% ($p < 0,001$).

- In the vitamin D insufficiency group, the prevalence of raised waist circumference, raised triglycerid, low HDL-C, raised blood pressure was higher than that in the sufficient group ($p < 0,05$ to $p < 0,001$).

- Plasma 25(OH)D concentration is an independent risk factor for the prediction of MS (OR: 34,99, $p < 0,001$).

- Plasma 25(OH)D concentration in subjects with insulin resistance and MS was 23,25 (20,75 – 27,10) ng/mL lower than subjects without insulin resistance and MS was 31,70 (26,80 – 36,30) ($p < 0,001$).

- Vitamin D insufficiency prevalence in subjects with insulin resistance and MS was 85,7% higher than subjects without insulin resistance and MS was 40% ($p < 0,001$).

2.2. Risk factors predicting vitamin D insufficiency in the study subjects

- Raised waist circumference, SBP > 130 mmHg, and HOMA-IR $> 3,0$ is an independent risk factor for the prediction of vitamin D insufficiency ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

THE STUDY LIMITATIONS

The study limitations included: Its cross-sectional design, which makes it impossible to know the nature of the associations detected between vitamin D deficiency with insulin resistance, MS, and its components. The difficulties in the standard practice of assessing vitamin D status in subjects because the methods used to quantify 25(OH)D levels only assess total vitamin D, but not free or bioavailable vitamin D, which makes it difficult to know exactly the actual vitamin D status of the subject. The fact that because subjects were selected from a population attending a healthcare center either as patients or as people accompanying patients, prevalence rates of both vitamin D deficiency, insulin resistance, and MS are likely to have been overestimated.

RECOMMENDATION

Our research results had the following recommendations:

- + It is necessary to perform a 25(OH)D test in people with insulin resistance and/or metabolic syndrome.
- + People with factors such as raised waist circumference, hypertension and insulin resistance need a vitamin D supplementation.

REFERENCES RELATED TO THE THESIS

1. Nguyen Trong Nghia, Nguyen Thi Nhan, Dao Thi Dua, Tran Thua Nguyen, Le Thi Dieu Phuong (2019), "Vitamin D and insulin resistance in the subjects with metabolic syndrome", *Journal of Endocrinology & Diabetes*, 33(2), pp. 174-182.
2. Nguyễn Trong Nghia, Nguyen Thi Nhan, Dao Thi Dua (2019), "Cut-off the value of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration for predicting metabolic syndrome", *Journal of medicine and pharmacy, Hue University of medicine and pharmacy*, 9 (6-7), pp. 76-81.