

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

TRẦN HỮU THANH TÙNG

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ 25 HYDROXY VITAMIN D
HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN
TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2022

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

TRẦN HỮU THANH TÙNG

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ 25 HYDROXY VITAMIN D
HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN
TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: NỘI KHOA

Mã ngành: 97 20 107

Giáo viên hướng dẫn:

PGS.TS. HOÀNG BÙI BẢO

HUẾ - 2022

Lời Cảm Ơn

Để hoàn thành luận án này, chúng tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ quý báu của các cơ quan và cá nhân.

Tôi chân thành biết ơn và gửi lời cảm ơn trân trọng đến:

- Ban Giám đốc Đại học Huế
- Ban Giám hiệu trường Đại học Y - Dược Huế.
- Ban Giám Đốc Bệnh Viện Trường Đại học Y - Dược Huế
- Ban Giám đốc bệnh viện Trung Ương Huế.
- Phòng Đào tạo sau đại học Trường Đại học Y - Dược Huế.
- Bộ môn Nội Trường Đại học Y - Dược Huế
- Ban Chủ nhiệm, các bác sĩ, điều dưỡng tại Phòng khám Nội - Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.
- Ban Chủ nhiệm, các bác sĩ, điều dưỡng tại khoa Nội Tổng hợp - Lão khoa bệnh viện Trung Ương Huế.
- Ban Chủ nhiệm, các bác sĩ, điều dưỡng tại khoa Nội Tổng hợp - Nội tiết Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.
- Khoa Xét nghiệm bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.
- Khoa Hóa sinh bệnh viện Trung Ương Huế.
- Quý thầy cô trong các hội đồng chuyên đề - học phần
- Quý thầy cô trong hội đồng bảo vệ cấp bộ môn
- Quý thầy cô trong hội đồng bảo vệ cấp cơ sở
- Quý thầy cô phản biện độc lập

Xin bày tỏ lòng biết ơn tới tất cả những bệnh nhân và thân nhân đã tham gia và cho phép tôi tiến hành nghiên cứu này.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS.TS Hoàng Bùi Bảo , người thầy đã trực tiếp đỡ đầu, tận tụy hướng dẫn, chỉ dạy tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận án này

Cuối cùng, xin được bày tỏ lòng biết ơn đối với những người thân trong gia đình, bạn bè là nguồn động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, hoàn thành luận án này.

Huế, tháng 9 năm 2022

Trần Hữu Thanh Tùng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là nghiên cứu của riêng tôi, các số liệu hoàn toàn trung thực, chính xác, do tôi trực tiếp thu thập.

Người cam đoan

Trần Hữu Thanh Tùng

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

1,25 (OH) ₂ D	: 1,25 dihydroxy Vitamin D
25 (OH) D	: 25 hydroxy vitamin D
ADA	: American Diabetes Association Hiệp hội đái tháo đường Mỹ
CKD	: Chronic kidney disease - Bệnh thận mạn
DBP	: Vitamin D-binding protein - protein gắn vitamin D
ĐTĐ	: Đái tháo đường
eGFR	: Estimated glomerular filtration rate Mức lọc cầu thận ước tính
FFA	: Free fatty acid- axit béo tự do
FPG	: Fasting plasma glucose - Glucose huyết tương lúc đói
Go	: Glucose máu đói
HDL-C	: High-density lipoprotein Cholesterol Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng cao
HĐTL	: Hoạt động thể lực
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance Mô hình xác định kháng insulin bằng cân bằng nội môi
HOMA-%B	: Homeostatic Model Assessment for β -cell function Mô hình xác định chức năng tế bào β bằng cân bằng nội môi
Hs-CRP	: High-sensitivity CRP - Protein phản ứng C độ nhạy cao
IAPP	: Islet amyloid polypeptide - polypeptide amyloid tụy
IDF	: International Diabetes Federation Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế
IFG	: Impaired fasting glucose - Rối loạn glucose huyết đói
IGT	: Impaired glucose tolerance - Rối loạn dung nạp glucose
IL	: Interleukin

Io	: Insulin máu đói
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL-C	: Low-density lipoprotein Cholesterol Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng thấp
MAU	: Microalbumin in urine – Micro albumin trong nước tiểu
Mean diff	: Mean difference Chênh lệch trung bình
NF- κ B	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B Yếu tố hạt nhân tăng cường chuỗi nhẹ kappa của các tế bào B hoạt động
PG	: Plasma glucose - Glucose huyết tương
PSLD	: Polish Society of Laboratory Diagnostics Hội xét nghiệm chẩn đoán Ba Lan
PoLA	: Polish Lipid Association Hiệp hội lipid Ba Lan
PTH	: Parathyroid hormon - Hormon tuyến cận giáp
REF	: Reference - Tham chiếu
SCr	: Serum creatinine - Creatinine huyết thanh
TC	: Total Cholesterol - Cholesterol toàn phần
TCBP	: Thừa cân béo phì
TG	: Triglyceride
TNF α	: Tumor necrosis factor alpha -Yếu tố hoại tử khối u alpha
UACR	: Urine Albumin-Creatinine Ratio Tỉ số Albumin/Creatinine nước tiểu
UVB	: Ultraviolet B
VDR	: Vitamin D receptor - Thụ thể vitamin D
VIF	: Variance Inflation Factors - Hệ số phóng đại phương sai

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN.....	4
1.1. Tổng quan về đái tháo đường típ 2	4
1.2. Liên quan giữa vitamin D và đái tháo đường típ 2.....	8
1.3. Các nghiên cứu liên quan đề tài	32
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu	37
2.2. Phương pháp nghiên cứu	38
2.3. Nội dung nghiên cứu.....	39
2.4. Phương pháp xử lý số liệu	52
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	55
2.6. Sơ đồ nghiên cứu	56
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	57
3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu	57
3.2. Nồng độ 25 (OH) D và tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm nghiên cứu và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có thiếu vitamin D	60
3.3. Liên quan giữa nồng độ 25 (OH) D và tình trạng thiếu vitamin D với một số yếu tố ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.....	65
Chương 4. BÀN LUẬN	89
4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu	89
4.2. Nồng độ 25 (OH) D và tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2	92
4.3. Liên quan, giữa thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D với một số yếu tố ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.....	99

KẾT LUẬN	125
NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	127
KIẾN NGHỊ.....	128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ	
CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN LUẬN ÁN	129
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1.	Phân loại BMI	41
Bảng 2.2.	Phân loại tình trạng vitamin D theo Hội Nội tiết Mỹ (2011)	43
Bảng 2.3.	Các giai đoạn bệnh thận mạn theo KDIGO 2012.....	51
Bảng 3.1	Đặc điểm về tuổi, giới, tuổi phát hiện bệnh và thời gian phát hiện bệnh ...	57
Bảng 3.2.	Đặc điểm nhân trắc học	58
Bảng 3.3.	Thói quen hoạt động thể lực và phác đồ điều trị	59
Bảng 3.4.	Tỷ lệ có tăng huyết áp ở nhóm nghiên cứu	59
Bảng 3.5.	Các giai đoạn bệnh thận mạn ở nhóm nghiên cứu	60
Bảng 3.6.	Nồng độ 25 (OH) D trung bình của nhóm nghiên cứu.....	60
Bảng 3.7.	Nồng độ 25 (OH) D trung bình theo tuổi	61
Bảng 3.8.	Nồng độ 25 (OH) D trung bình theo thời gian phát hiện đái tháo đường.....	61
Bảng 3.9.	Nồng độ 25 (OH) D trung bình theo tuổi phát hiện đái tháo đường.....	61
Bảng 3.10.	Tỷ lệ thiếu vitamin D theo giới	62
Bảng 3.11.	Tỷ lệ thiếu vitamin D theo tuổi	62
Bảng 3.12.	Tỷ lệ thiếu vitamin D theo thời gian phát hiện đái tháo đường	63
Bảng 3.13.	Tỷ lệ thiếu vitamin D theo tuổi phát hiện đái tháo đường.....	63
Bảng 3.14.	Một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân thiếu vitamin D	64
Bảng 3.15.	Một số đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân thiếu vitamin D	64
Bảng 3.16.	Liên quan giữa BMI, vòng bụng với tình trạng thiếu vitamin D	65
Bảng 3.17.	Liên quan giữa BMI, vòng bụng với nồng độ 25 (OH) D.....	66
Bảng 3.18.	Liên quan giữa các chỉ số lipid với tình trạng thiếu vitamin D.....	66
Bảng 3.19.	Liên quan giữa các chỉ số lipid với nồng độ 25 (OH) D	67
Bảng 3.20.	Liên quan hsCRP với tình trạng thiếu vitamin D	67
Bảng 3.21.	Liên quan hsCRP với nồng độ 25 (OH) D	68
Bảng 3.22.	Liên quan nồng độ insulin, glucose máu đói và HbA1c với tình trạng thiếu vitamin D	68
Bảng 3.23.	Liên quan nồng độ insulin, glucose máu đói và HbA1c với nồng độ 25 (OH) D.....	69

Bảng 3.24.	Liên quan HOMA-IR, HOMA-%B với tình trạng thiếu vitamin D	69
Bảng 3.25.	Liên quan HOMA-IR, HOMA-%B với nồng độ 25 (OH) D	70
Bảng 3.26.	Liên quan chỉ số chức năng thận với tình trạng thiếu vitamin D	70
Bảng 3.27.	Liên quan chỉ số chức năng thận với nồng độ 25 (OH) D	71
Bảng 3.28.	Liên quan tăng huyết áp với tình trạng thiếu vitamin D	71
Bảng 3.29.	Tăng huyết áp với nồng độ 25 (OH) D.....	72
Bảng 3.30.	Thói quen hoạt động thể lực và phác đồ điều trị đái tháo đường với tình trạng thiếu vitamin D	72
Bảng 3.31.	Thói quen hoạt động thể lực và phác đồ điều trị đái tháo đường với nồng độ 25 (OH) D.....	73
Bảng 3.32.	Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với đặc điểm nhân trắc học.....	73
Bảng 3.33.	Mối tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D và các chỉ số lipid	74
Bảng 3.34.	Mối tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với các thông số liên quan đường huyết và hsCRP	74
Bảng 3.35.	Mối tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D và chỉ số chức năng thận.....	75
Bảng 3.36.	Ảnh hưởng của một số yếu tố nhân trắc học và bệnh kèm với nồng độ 25 (OH) D.....	75
Bảng 3.37.	Ảnh hưởng các chỉ số lipid lên nồng độ 25 (OH) D	76
Bảng 3.38.	Ảnh hưởng của chỉ số HbA1c,Go, HOMA-IR với nồng độ 25 (OH) D	76
Bảng 3.39.	Ảnh hưởng chức năng thận với nồng độ 25 (OH) D.....	77
Bảng 3.40.	Mô hình đa biến dự báo nguy cơ thiếu vitamin D.....	78
Bảng 3.41.	Độ nhạy, độ đặc hiệu của mô hình dự báo	80
Bảng 3.42.	Mô hình hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan với thiếu vitamin D ở 2 giới.....	81
Bảng 3.43.	Mô hình hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan với thiếu vitamin D ở bệnh nhân TCBP và không TCBP.....	83
Bảng 3.44.	Khác biệt BMI và vòng bụng giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D	84
Bảng 3.45.	Khác biệt các chỉ số lipid và hsCRP giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D	85

Bảng 3.46. Khác biệt Io, Go, HbA1C giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D	85
Bảng 3.47. Khác biệt chỉ số HOMA-IR và HOMA-%B giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D	86
Bảng 3.48. Khác biệt các chỉ số chức năng thận giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D	86
Bảng 3.49 . Phân tích hồi quy đơn biến ảnh hưởng của thiếu vitamin D lên một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2	87
Bảng 3.50. Phân tích hồi quy đơn biến ảnh hưởng của nồng độ 25 (OH) D lên một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.....	88

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

HÌNH

Hình 1.1. Phân tử vitamin D3	9
Hình 1.2. Phân tử 25 hydroxy vitamin D3 và 1,25 dihydroxy vitamin D	10
Hình 1.3. Sơ lược cấu trúc protein của VDR	12
Hình 1.4. Cấu trúc phân tử VDR	13

SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Con đường tác động của CYP24A1 lên 1,25 (OH) ₂ D	11
Sơ đồ 1.2. Chuyển hóa và tác dụng của vitamin D.....	16
Sơ đồ 1.3. Glucose máu kích thích tế bào β tụy tiết insulin thông qua kênh K ⁺ nhạy cảm ATP	23
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	56

BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm nghiên cứu	62
Biểu đồ 3.2. Đường cong dự báo nguy cơ thiếu vitamin D theo mô hình rút gọn.....	80

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vitamin D là một vi chất quan trọng được biết đến với chức năng điều hòa canxi và phospho với dạng lưu trữ chính trong cơ thể người là 25 hydroxy vitamin D, thiếu vitamin D đã được chứng minh có thể dẫn đến các bệnh cơ xương khớp thường gặp như: loãng xương, còi xương, nhược cơ, thoái hóa khớp...

Bên cạnh các chức năng truyền thống đã được biết đến, vitamin D dần dần được phát hiện có liên quan đến các bệnh lý khác như chuyển hóa, tim mạch, ung thư, nhiễm trùng... và một trong những mối liên quan của thiếu vitamin D với bệnh lý chuyển hóa hiện nay đang được thế giới ngày càng chú tâm nghiên cứu đó là mối liên quan giữa vitamin D và bệnh lý đái tháo đường típ 2.

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, tình trạng thiếu vitamin D rất phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Mối liên quan giữa vitamin D và bệnh lý đái tháo đường típ 2 thông qua các cơ chế như: $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kết hợp với thụ thể vitamin D trong tế bào beta tụy và tế bào đích, thay đổi biểu hiện của gen insulin và thụ thể insulin, từ đó ảnh hưởng lên quá trình tiết insulin và tác dụng của insulin [15], điều tiết sự trưởng thành và tác dụng của các tế bào viêm, từ đó ảnh hưởng lên tiến trình phản ứng viêm – miễn dịch qua đó giảm thiểu tổn thương của tế bào beta tụy do miễn dịch [36], [114]; tăng biểu hiện mRNA thụ thể insulin đồng thời có thể làm tăng khả năng tải glucose của thụ thể insulin [89]...

Bên cạnh sự ảnh hưởng lên đường huyết, các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy vitamin D cũng có mối liên quan đến một số yếu tố nguy cơ của đái tháo đường típ 2 như: thừa cân béo phì, rối loạn lipid máu, kháng insulin, chế độ hoạt động thể lực...

Ở người béo phì, nồng độ 25 hydroxy vitamin D tương quan nghịch với trọng lượng cơ thể, BMI và lượng mỡ cơ thể [138], người có BMI càng cao thì

có nồng độ 25 hydroxy vitamin D càng thấp [18], cho thấy thiếu vitamin D có thể là kết quả của béo phì chứ không phải là nguyên nhân của béo phì.

Rối loạn lipid máu là tình trạng thường gặp ở bệnh nhân béo phì và cả bệnh nhân đái tháo đường típ 2 cũng được cho thấy là có mối liên quan với tình trạng thiếu vitamin D. Trong một phân tích tổng hợp đánh giá tác động tổng hợp của việc bổ sung vitamin D lên TG, TC, LDL-C và HDL-C trên 39 nghiên cứu, kết quả có mối tương quan nghịch và có ý nghĩa thống kê giữa việc bổ sung vitamin D với TG, TC. và LDL-C. Ngược lại, bổ sung vitamin D làm tăng mức HDL-C [96].

Vitamin D cũng được nghiên cứu chứng minh có liên quan với các bệnh lý khác thường gặp ở bệnh nhân tiền đái tháo đường và đái tháo đường như tăng huyết áp và bệnh thận đái tháo đường [62], [73], [112].

Đến thời điểm hiện tại, các nghiên cứu trên thế giới về nồng độ 25 hydroxy vitamin D và tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 vẫn đang được tiếp tục mở rộng, tuy nhiên ở Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu về vai trò của vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và mối liên quan giữa tình trạng thiếu vitamin D với các yếu tố như kiểm soát đường huyết, rối loạn lipid máu, tình trạng kháng insulin... qua đó có thể đánh giá cụ thể hơn về nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và hỗ trợ cho quá trình chăm sóc và điều trị bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu nồng độ 25 hydroxy vitamin D huyết thanh và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2”** với mục tiêu:

1. *Xác định nồng độ 25 hydroxy vitamin D huyết thanh, tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và một số đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có thiếu vitamin D.*

2. *Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ 25 hydroxy vitamin D huyết thanh, tình trạng thiếu vitamin D với một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.*

Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

Ý nghĩa khoa học:

Việc chăm sóc và điều trị bệnh nhân đái tháo đường ngày càng toàn diện, bên cạnh các yếu tố truyền thống được điều trị bằng can thiệp nội khoa, ảnh hưởng của các yếu tố vi lượng như các loại vitamin đặc biệt là vitamin D lên hiệu quả điều trị và nguy cơ tiến triển của bệnh đái tháo đường đang được đẩy mạnh nghiên cứu hiện nay.

Các nghiên cứu hiện tại vẫn chưa làm rõ được mối quan hệ nhân quả giữa vitamin D và bệnh lý đái tháo đường típ 2, vẫn tồn tại sự khác biệt về kết quả nghiên cứu giữa các nơi khác nhau trên thế giới, do yếu tố di truyền, thể trạng, thói quen ăn uống sinh hoạt ảnh hưởng lên cả tình trạng rối loạn chuyển hóa lẫn nồng độ 25 (OH) D cơ thể. Nghiên cứu sẽ góp phần củng cố thêm mối liên quan giữa vitamin D với bệnh lý đái tháo đường típ 2 qua những phân tích đánh giá trên người Việt Nam.

Ý nghĩa thực tiễn:

Xác định được nguy cơ thiếu vitamin D đối với bệnh nhân đái tháo đường típ 2 tại Huế - Việt Nam.

Xác định nhóm bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ cao thiếu vitamin D để xem xét bổ sung.

Xác định một số yếu tố liên quan với tình trạng thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 qua đó tăng cường phương án điều trị.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. TỔNG QUAN VỀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

1.1.1. Dịch tễ học bệnh đái tháo đường

Theo Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (IDF), năm 2021 toàn thế giới có 537 triệu người (trong độ tuổi 20-79) bị bệnh đái tháo đường (ĐTĐ), dự kiến sẽ đạt 643 triệu người vào năm 2030 và 783 triệu người vào năm 2045. Ước tính 6,7 triệu người trong độ tuổi từ 20-79 đã tử vong vì các nguyên nhân liên quan đến ĐTĐ trong năm 2021 [65]. Bên cạnh đó, cùng với việc tăng sử dụng thực phẩm không thích hợp, ít hoặc không hoạt động thể lực ở trẻ em, bệnh ĐTĐ típ 2 đang có xu hướng tăng ở cả trẻ em, trở thành vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng. Bệnh ĐTĐ gây nên nhiều biến chứng nguy hiểm, là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tim mạch, mù lòa, suy thận, và cắt cụt chi. Đáng lưu ý, có tới 70% trường hợp ĐTĐ típ 2 có thể dự phòng hoặc làm chậm xuất hiện bệnh bằng tuân thủ lối sống lành mạnh (dinh dưỡng hợp lý, luyện tập thể dục...) [1].

Ở Việt Nam, năm 1990 của thế kỷ trước, tỷ lệ bệnh ĐTĐ chỉ là 1,1% (ở thành phố Hà Nội), 2,52% (ở thành phố Hồ Chí Minh), 0,96% (ở thành phố Huế), thì nghiên cứu năm 2012 của Bệnh viện Nội tiết Trung ương cho thấy: tỷ lệ hiện mắc đái tháo đường trên toàn quốc ở người trưởng thành là 5,42%, tỷ lệ đái tháo đường chưa được chẩn đoán trong cộng đồng là 63,6%. Tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose là 7,3%, rối loạn glucose huyết lúc đói 1,9% (toàn quốc năm 2003). Theo kết quả điều tra về các yếu tố nguy cơ của bệnh không lây nhiễm do Bộ Y tế thực hiện năm 2015, ở nhóm tuổi từ 18-69, cho thấy tỷ lệ ĐTĐ toàn quốc là 4,1%, tiền ĐTĐ là 3,6%, trong đó tỷ lệ ĐTĐ được chẩn đoán là 31,1%, tỷ lệ ĐTĐ chưa được chẩn đoán là 69,9%. Trong số những

người được chẩn đoán, tỷ lệ ĐTĐ được quản lý tại cơ sở y tế: 28,9%, tỷ lệ ĐTĐ chưa được quản lý: 71,1%[1]. Dữ liệu cập nhật của Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (IDF) cho thấy năm 2021 Việt Nam có tỷ lệ 6% người trưởng thành mắc ĐTĐ [65].

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán Đái tháo đường

- Theo ADA 2020, bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường khi:

FPG $\geq$ 126 mg/l (7,0 mmol/L). Nhịn đói được định nghĩa là không dung nạp calori trong ít nhất 8 giờ

Hoặc

2-h PG $\geq$ 200 mg/l (11,1 mmol/L) trong nghiệm pháp dung nạp glucose.

Hoặc

A1C $\geq$ 6,5% (48 mmol/mol).

Hoặc

Glucose máu bất kỳ $\geq$ 200 mg/l (11,1 mmol/L) ở bệnh nhân có triệu chứng tăng đường huyết điển hình hoặc cơn tăng đường huyết cấp

Trong trường hợp tăng đường huyết không rõ ràng, chẩn đoán yêu cầu hai kết quả xét nghiệm bất thường từ cùng một mẫu hoặc trong hai mẫu xét nghiệm riêng biệt [8].

- Một số đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của đái tháo đường típ 2 theo hội đái tháo đường Canada:

- + Tuổi khởi phát: thường trên 25 tuổi.
- + Trọng lượng cơ thể: đa số là trên mức thừa cân.
- + Kháng thể đảo tụy: hiếm gặp.
- + C peptide: bình thường hoặc tăng.
- + Sự sản xuất insulin: vẫn còn duy trì.
- + Điều trị đầu tay: thuốc uống hạ đường huyết.
- + Tiền sử đái tháo đường gia đình: thường gặp.
- + Nhiễm toan ceton: hiếm gặp [40].

1.1.3. Sinh lý bệnh đái tháo đường típ 2

1.1.3.1. *Kháng insulin*

Kháng insulin chỉ sự giảm khả năng hoạt động hiệu quả của insulin trên các mô đích (đặc biệt là cơ, gan và mỡ), là một đặc điểm nổi bật của bệnh ĐTĐ típ 2 và là kết quả của sự kết hợp giữa di truyền và béo phì [111].

Kháng insulin làm suy giảm việc sử dụng glucose của các mô nhạy cảm với insulin và làm tăng sản xuất glucose ở gan; cả hai tác động đều góp phần làm tăng đường huyết. Tăng sản xuất glucose ở gan chủ yếu làm tăng mức đường huyết lúc đói, trong khi giảm sử dụng glucose ngoại vi dẫn đến tăng đường huyết sau ăn [111].

Do sự đề kháng insulin ở mô mỡ và tình trạng béo phì, dòng chảy acid béo tự do từ tế bào mỡ tăng lên, dẫn đến tăng tổng hợp VLDL và triglyceride trong tế bào gan. Quá trình tích trữ lipid và nhiễm mỡ này tại gan có thể dẫn đến bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và các xét nghiệm chức năng gan bất thường. Điều này cũng là nguyên nhân gây ra rối loạn lipid máu trong ĐTĐ típ 2 (tăng triglyceride, giảm HDL-C và tăng LDL-C) [111].

1.1.3.2. *Giảm tiết insulin*

Một đặc điểm quan trọng của tiền đái tháo đường là giảm bài tiết insulin ở giai đoạn sớm. Nghiên cứu cho thấy, những người có đường huyết đói trong ngưỡng phạm vi IFG thì dung tích tế bào beta tụy đã giảm 50% [130].

Các yếu tố gây ảnh hưởng đến sự tiết insulin ở bệnh nhân đái tháo đường gồm có:

Ảnh hưởng của đường huyết cao: Tiếp xúc mạn tính với lượng đường huyết cao bất thường gây ảnh hưởng có hại đến quá trình tổng hợp / bài tiết insulin, sự sống sót của tế bào và độ nhạy insulin thông qua nhiều cơ chế.

Ngộ độc lipid: Sự tiếp xúc dài ngày với mức FFA tăng có thể có tác động tiêu cực đến chức năng tế bào beta tụy và dẫn đến tích tụ các chất chuyển hóa độc tính của acid béo trong các tế bào đảo tụy.

Tự miễn: Một số bệnh nhân ĐTĐ típ 2 cũng hiện diện các dấu ấn tự miễn và các dấu ấn này tương quan với chức năng tế bào beta tụy, cho thấy vai trò có thể có của hệ thống miễn dịch trong cơ chế bệnh sinh của bệnh ĐTĐ típ 2.

Các adipokine: một số adipokine hoạt động như cytokine tiền viêm và góp phần gây suy tế bào beta tụy, trong khi những loại khác có tác dụng bảo vệ chức năng và sự sống còn của tế bào beta tụy.

Amyloid: Tăng tiết IAPP và lắng đọng amyloid trong đảo tụy đã được xem là một đặc điểm bệnh lý của bệnh đái tháo đường típ 2 và vai trò của nó trong quá trình chết tế bào beta tụy đã được nghiên cứu.

Incretin: Trong bệnh ĐTĐ típ 2 sự suy giảm giải phóng incretin và kháng hoạt động của incretin, góp phần đáng kể vào sự thiếu hụt insulin và rối loạn chức năng tế bào beta tụy [29].

1.1.4. Các giai đoạn tiến triển và đái tháo đường típ 2

Theo AACE/ACE 2018 diễn tiến bệnh rối loạn đường huyết mạn tính (dysglycemia-based chronic disease) gồm 4 giai đoạn:

Giai đoạn 1 “Đề kháng insulin”: bắt đầu từ lúc mới sinh với tổ hợp gen / biểu sinh đối với tình trạng kháng insulin. Nguy cơ ở mức độ phân tử đối với rối loạn chức năng tế bào đảo tụy trong điều kiện stress mạn tính do kháng insulin cũng có thể có.

Giai đoạn 2 “Tiền đái tháo đường”: sự gia tăng đường huyết có thể phát hiện được bằng xét nghiệm sinh hóa có hoặc không có yếu tố nguy cơ bệnh lý tim mạch hoặc các đặc điểm hội chứng chuyển hóa.

Tiền đái tháo đường có liên quan đến nguy cơ cao mắc bệnh ĐTĐ trong tương lai do sự kết hợp của kháng insulin với rối loạn chức năng tế bào đảo tụy và bệnh tim mạch do tăng nhanh quá trình xơ vữa động mạch.

- Giai đoạn 2a: Tiền đái tháo đường nguy cơ thấp (FPG < 110 mg / dL và / hoặc A1C < 6,0% [42 mmol / mol]) được quản lý bằng can thiệp lối sống.

- Giai đoạn 2b: tiền đái tháo đường nguy cơ cao (FPG ≥ 110 mg / dL và / hoặc A1C $\geq 6,0\%$) được quản lý bằng can thiệp lối sống chuyên sâu và có thể là thuốc (có thể không khác với những phương thức được sử dụng để quản lý bệnh ĐTĐ Giai đoạn 3 và giảm nguy cơ tiến triển của bệnh (ví dụ, huyết áp và quản lý lipid).

Giai đoạn 3 “Đái tháo đường típ 2”: bắt đầu bằng sự tăng đường huyết liên quan có ý nghĩa thống kê đến gia tăng nguy cơ với các biến chứng liên quan đến ĐTĐ.

Giai đoạn 4 “Biến chứng mạch máu”:

Được xác định bởi sự hiện diện lâm sàng của các biến chứng vi mạch ĐTĐ (bệnh lý võng mạc, bệnh thận và bệnh thần kinh) và / hoặc bệnh lý mạch máu lớn ĐTĐ (ví dụ, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, cắt cụt chi, và loét bàn chân do thiếu máu cục bộ. Trong quá trình này, các biến chứng được chẩn đoán và các cách tiếp cận điều trị được tạo ra theo rủi ro tử vong:

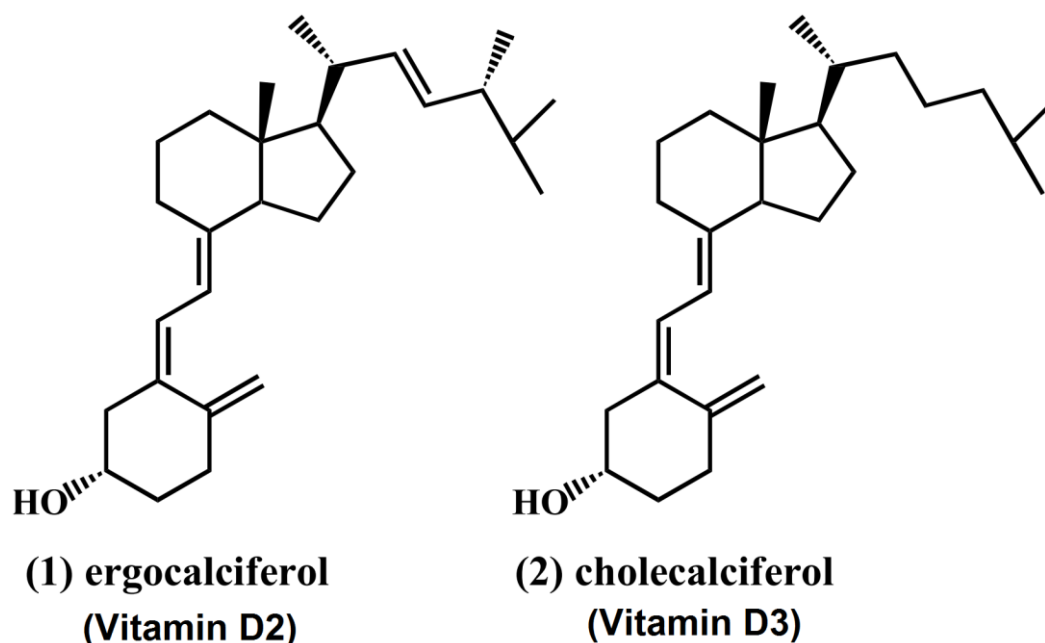
- Giai đoạn 4a: các biến chứng nhẹ,
- Giai đoạn 4b: các biến chứng vừa phải, và
- Giai đoạn 4c: biến chứng nặng [93].

1.2. LIÊN QUAN GIỮA VITAMIN D VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

1.2.1. Đại cương vitamin D

1.2.1.1. Cấu trúc vitamin D

Vitamin D (canxiferol) bao gồm một nhóm các seco-sterol tan trong mỡ được tìm thấy một cách tự nhiên trong một số thực phẩm như dầu gan cá, mỡ cá, nấm, lòng đỏ trứng và gan... Hai dạng quan trọng của vitamin D là D2 (ergocalciferol) và D3 (cholecalciferol) [27]. Cấu trúc vitamin D2 khác với vitamin D3 với liên kết đôi giữa C22 và C23 và nhóm methyl tại C24 trong chuỗi bên.



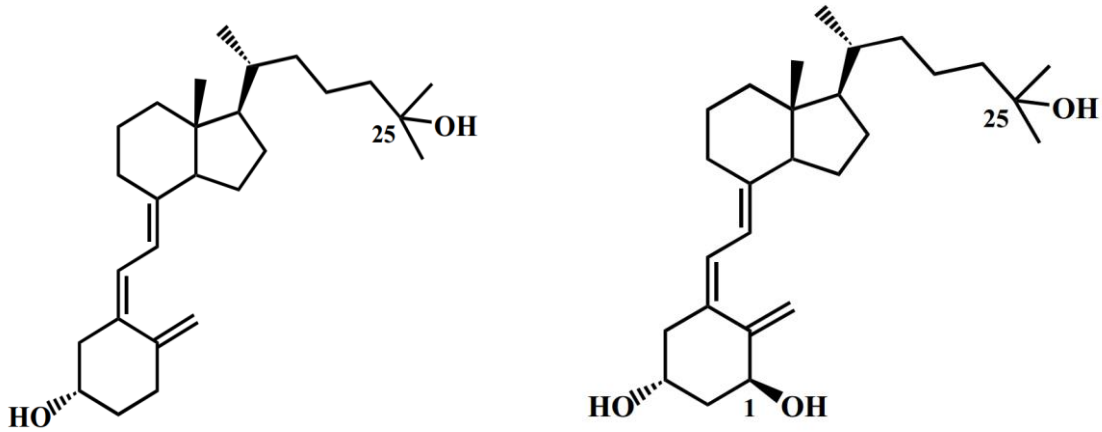
Hình 1.1. Phân tử vitamin D2 và vitamin D3 [74]

1.2.1.2. Hấp thu và chuyển hóa của vitamin D trong cơ thể

Vitamin D3 được tổng hợp trong da của động vật có xương sống bởi tác động của năng lượng bức xạ cực tím mặt trời lên 7-dehydrocholesterol, vitamin D2 được tạo ra bởi bức xạ tia cực tím từ ergosterol, xảy ra trong nấm mốc, nấm men, và các thực vật bậc cao. Trong điều kiện tiếp xúc với ánh nắng mặt trời bình thường, việc bổ sung vitamin D trong khẩu phần có tầm quan trọng không đáng kể. Vĩ độ, mùa, lão hóa, sử dụng kem chống nắng, và sắc tố da ảnh hưởng đến quá trình sản sinh vitamin D3 bằng da [27] .

Vitamin D từ da hoặc chế độ ăn uống chỉ tồn tại trong thời gian ngắn (với thời gian bán rã 1-2 ngày), do được lưu giữ trong các tế bào mỡ hoặc chuyển hóa tại gan. Trong tuần hoàn, vitamin D được gắn với protein vận chuyển vitamin D và vận chuyển đến gan, sau đó chuyển hóa thành 25 hydroxy vitamin D [25 (OH) D]. Để được hoạt hóa, 25 (OH) D phải được chuyển đổi tại thận thành 1,25 (OH)₂ D - chất được cho là chịu trách nhiệm về hầu hết các chức năng sinh học của vitamin D. Sản xuất 25 (OH) D tại gan và 1,25 (OH)₂ D tại thận được

điều tiết chặt chẽ. Tại gan, enzym 25-hydroxylase được kiểm soát bởi vitamin D và các chất chuyển hóa của vitamin D, qua đó hạn chế sự gia tăng nồng độ của 25 (OH) D sau ăn uống hoặc sau khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời [27].



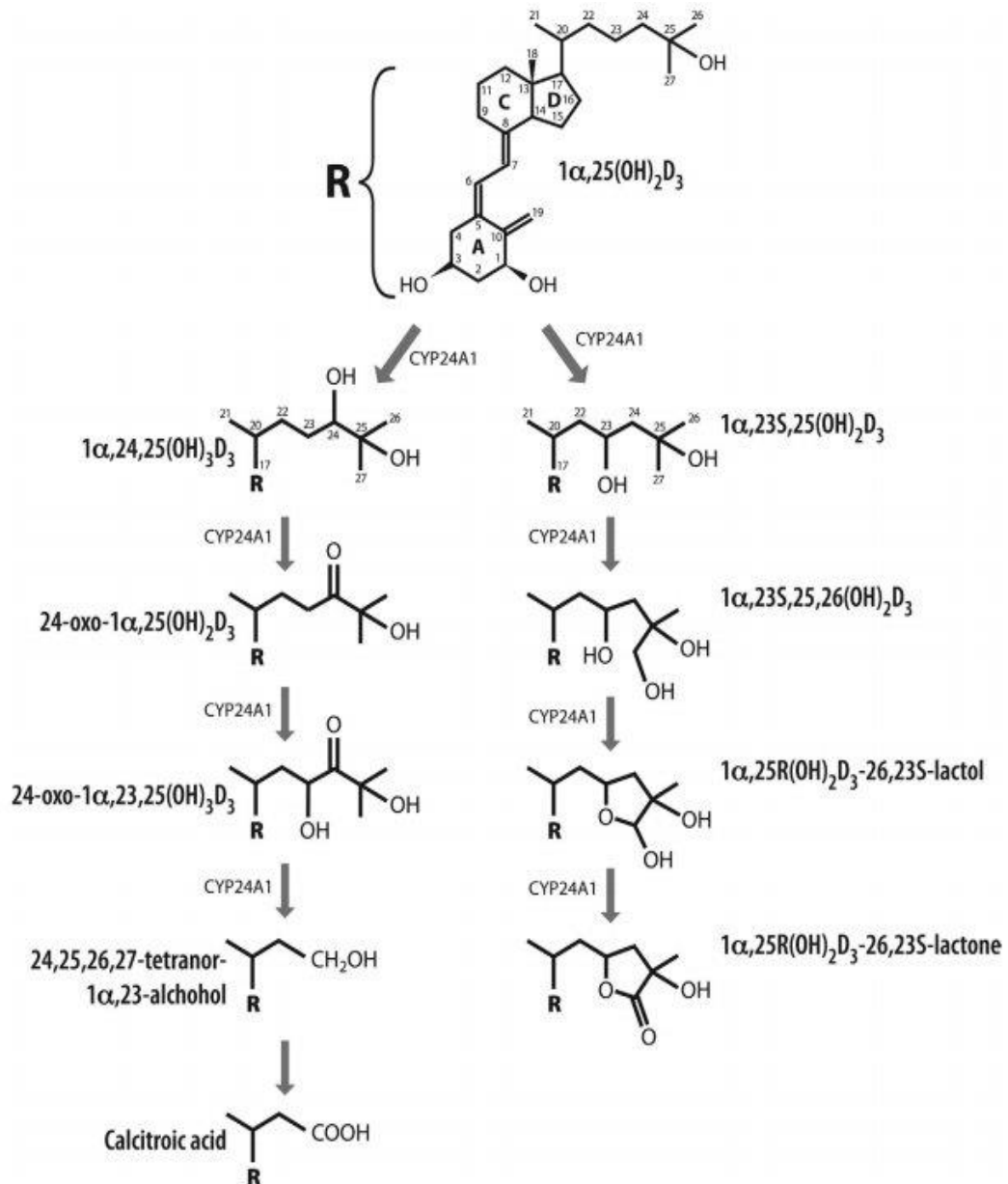
Hình 1.2. Phân tử 25 hydroxy vitamin D và 1,25 dihydroxy vitamin D [74]

Ở thận, đáp ứng với nồng độ canxi và phospho huyết thanh, sản xuất 1,25 (OH)₂ D được điều chỉnh thông qua hoạt động của hormon tuyến cận giáp. Vitamin D sau khi hoạt hóa hoạt động như một hormon, chức năng sinh học chính của vitamin D ở người là duy trì nồng độ canxi và phospho huyết thanh trong phạm vi bình thường bằng cách tăng cường hiệu quả sự hấp thụ các khoáng chất này từ chế độ ăn uống. Khi canxi từ chế độ ăn uống không đáp ứng nhu cầu cơ thể, 1,25 (OH)₂ D, cùng với PTH, huy động canxi từ xương [27].

Tại thận, 1,25 (OH)₂ D làm tăng hấp thu canxi tại các ống thận xa. Ngoài các hoạt động canxi truyền thống, 1,25 (OH)₂ D và các chất đồng dạng của nó ngày càng được công nhận bởi các hoạt động chống tăng sinh, tiền phân hóa (prodifferentiative) và điều hòa miễn dịch [27].

Sự thoái biến của 1,25 (OH)₂ D do enzym CYP24A1 kiểm soát, enzym CYP24A1 giới hạn số lượng 1,25 (OH)₂ D bằng cách xúc tác chuyển đổi 1,25 (OH)₂ D thành các sản phẩm 24-hydroxyl hóa, làm giảm nhóm 25 (OH) D có

sẵn cho 1- α hydroxyl hóa. CYP24A1 cũng có thể xúc tác con đường oxy hóa C23 dẫn đến sự hình thành 1,25 (OH)₂D₃-26, 23 lacton từ chất 1,25 (OH)₂D và sự hình thành 25 (OH) D -26, 23 lacton từ 25 (OH) D [33].



Sơ đồ 1.1. Con đường tác động của CYP24A1 lên 1,25 (OH)₂D [113]

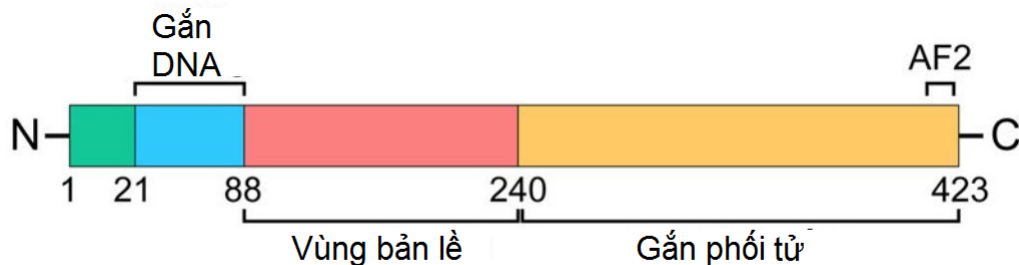
1.2.1.3. Chức năng của Vitamin D

Thụ thể vitamin D

Hoạt động của 1,25 (OH)₂D được thể hiện bằng sự hiện diện của thụ thể vitamin D tại mô đích.

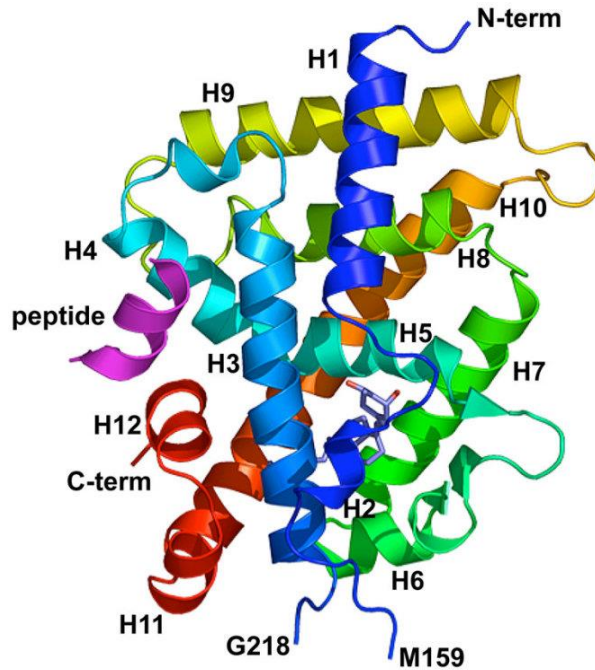
Đầu những năm 1970, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ được xác định là dạng hoạt tính duy nhất của vitamin D, ngoài việc tham gia vào hoạt động trao đổi chất còn là thành phần chính của hệ thống nội tiết kiểm soát nhiều quá trình sinh học ở động vật có xương sống. Phát hiện tiên phong này đã kết thúc một nhiệm vụ kéo dài hàng thập kỷ để tìm hiểu các quá trình chi phối sự hình thành vitamin D trong da và kích hoạt thành $25(\text{OH})\text{D}$ tại gan và sau đó là $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tại thận. Những phát hiện này đã kích thích nhiều nghiên cứu tiếp theo nhằm xác định vai trò điều tiết của CYP27B1 - enzym tại thận chịu trách nhiệm chính cho việc sản xuất $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Tiếp sau đó người ta đã phát hiện và mô tả đặc điểm của một phân tử thụ thể (sau này được gọi là thụ thể vitamin D, phân tử này được đưa ra giả định điều hòa các hoạt động của $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ trong nhân tế bào đích.

Protein VDR bao gồm vùng gắn DNA, vùng gắn phối tử và vùng bản lề liên kết hai vùng chức năng với nhau, một đầu amino N và một đầu carboxy C [106].



Hình 1.3. Sơ lược cấu trúc protein của VDR [106]

Cấu trúc phân tử của miền liên kết phối tử VDR bao gồm 12 chuỗi xoắn alpha (H1 – H12) [106].



Hình 1.4. Cấu trúc phân tử VDR [106]

VDR được phát hiện ban đầu trong các mô liên quan đến sự điều hòa cân bằng nội môi canxi và phospho, cụ thể là ruột, xương, thận và tuyến cận giáp, những mô này được cho là giữ mức biểu hiện VDR cao nhất, phát hiện này không gây ngạc nhiên. Sau đó, VDR được phát hiện trong các mô khác, cho thấy có sự hoạt động của vitamin D trong nhiều tế bào đích không liên quan đến điều hòa khoáng chất. VDR hiện được phát hiện ở nhiều loại tế bào không điều hòa canxi, bao gồm nguyên bào sợi và tế bào sừng của da, tế bào miễn dịch, tế bào tim mạch và các thành phần tế bào của nhiều mô khác. Rất nhiều tác dụng sinh học liên quan đến hoạt động của vitamin D trong các mô này đã hoặc đang trong quá trình làm rõ [107].

Vai trò của vitamin D trong chuyển hóa canxi

Nồng độ canxi của dịch ngoại bào (hoặc huyết tương) được kiểm soát chặt chẽ bởi một cơ chế cân bằng nội môi phức tạp liên quan đến các dòng canxi giữa dịch ngoại bào với thận, xương và ruột. Các dòng lưu thông này được kiểm soát chặt chẽ bởi 3 hormon chính: hormon tuyến cận giáp, Calcitonin và $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

PTH là một peptide gồm 84 acid amin được tổng hợp bởi các tế bào chính của tuyến cận giáp, sự tiết PTH phụ thuộc nhiều vào nồng độ canxi ion. Các tác dụng sinh học của PTH bao gồm: kích thích hủy cốt bào hấp thu và giải phóng canxi và phospho từ xương, kích thích tái hấp thu canxi và ức chế tái hấp thu phosphate từ ống thận và kích thích thận sản xuất $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, làm tăng hấp thu canxi và phát phát [34].

Calcitonin là một peptide gồm 32 acid amin được tổng hợp và tiết ra bởi các tế bào C của tuyến giáp. Nồng độ canxi ion là yếu tố ảnh hưởng quan trọng nhất của sự bài tiết Calcitonin. Tăng canxi ion tạo ra sự gia tăng bài tiết Calcitonin, và ngược lại, giảm nồng độ canxi sẽ ức chế bài tiết Calcitonin. Các hormon peptide đường tiêu hóa, đặc biệt là gastrin, là những chất kích thích tiết Calcitonin mạnh. Vai trò sinh học chính xác của Calcitonin trong sơ đồ tổng thể của cân bằng canxi nội môi chưa xác định rõ. Các nghiên cứu lâm sàng ủng hộ quan niệm rằng Calcitonin ít có tác dụng kéo dài vì ở bệnh nhân thiếu Calcitonin, bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng tủy và cả bệnh nhân tăng tiết Calcitonin đều không thay đổi sự cân bằng canxi nội môi [34].

Sự hydroxyl hóa của 25 hydroxy vitamin D tại thận là điểm kiểm soát chính được công nhận trong chuyển hóa vitamin D, đáp ứng với nồng độ phosphate, nồng độ PTH và nồng độ canxi. Sự giảm phosphate và PTH hoạt động độc lập trong việc kích thích sản xuất $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, trong đó PTH là tác nhân kích thích mạnh hơn. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ cũng hoạt động thông qua thụ thể để ức chế hoạt động 1α hydroxylase của thận. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ làm tăng nồng độ canxi và phosphate trong huyết tương bằng cách tăng hấp thu canxi và phospho từ đường tiêu hóa. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ cũng làm tăng sự tái hấp thu xương và tăng cường tác dụng của PTH trong nephron để thúc đẩy tái hấp thu canxi ở ống thận. Các hormon khác như corticosteroid tuyến thượng thận, estrogen, thyroxine, somatotrophin và glucagon đóng vai trò thứ yếu trong việc duy trì cân bằng nội môi canxi [34].

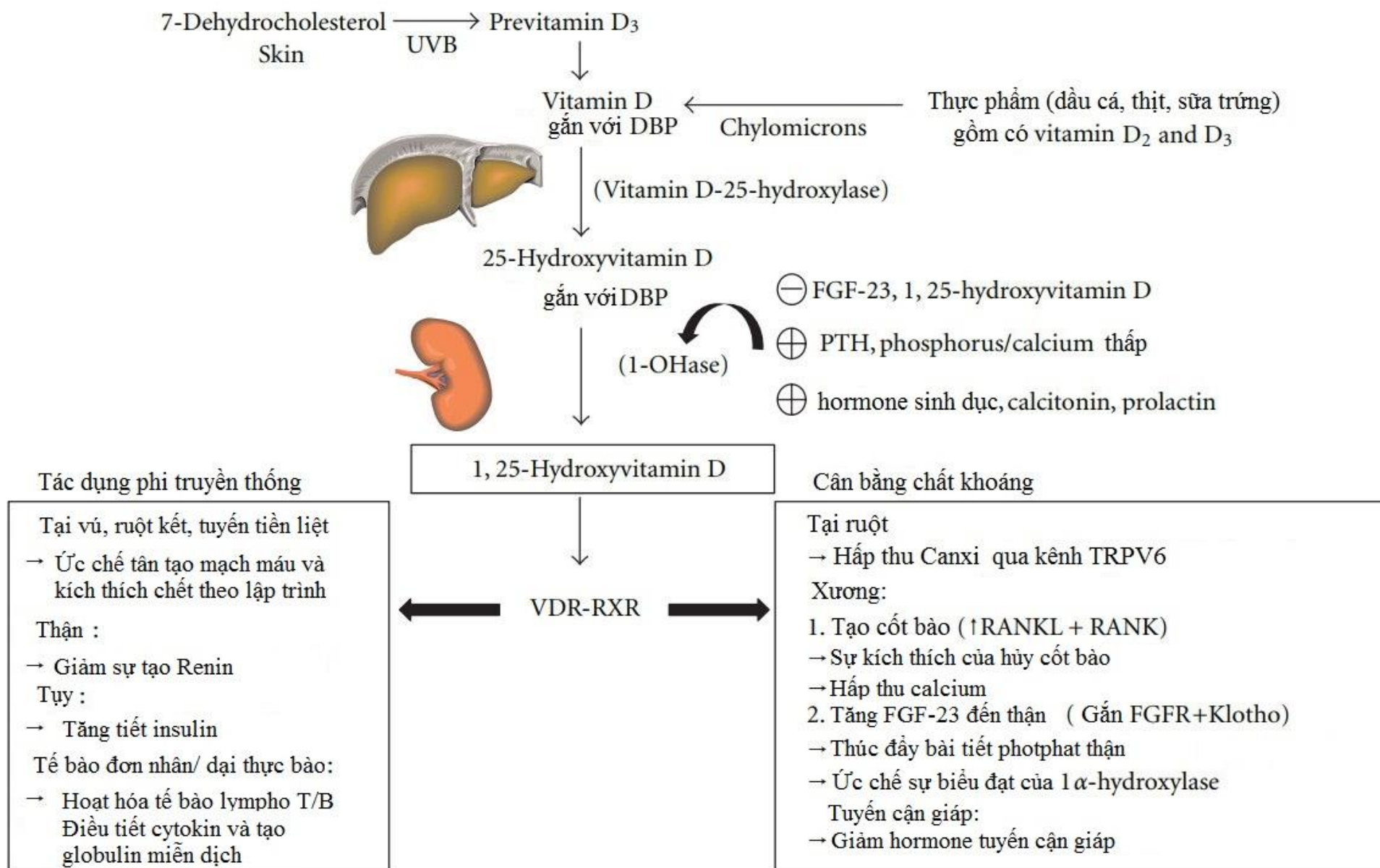
Chức năng khác

1,25 (OH)₂ D còn tham gia vào điều hòa chức năng của một số enzym. Ngoài ra, vitamin D còn tham gia một số chức năng bài tiết của insulin, hormon cận giáp, hệ miễn dịch, phát triển hệ sinh sản và da ở nữ giới.

Tại vú, kết tràng và tuyến tiền liệt: biểu hiện enzym 25-hydroxy vitamin D3 1 α -hydroxylase và sản xuất 1,25 (OH)₂ D liên kết với VDR-RXR và sau đó điều chỉnh nhiều loại gen kiểm soát sự tăng sinh khác nhau, bao gồm p21 và p27 và các gen có chức năng ức chế sự hình thành mạch, biệt hóa tế bào và chết theo lập trình [31] .

Tại thận: Bằng chứng cho thấy rằng vitamin D trực tiếp ức chế biểu hiện gen renin đến từ các nghiên cứu in vitro ở các tế bào As4.1, một dòng tế bào giống như tế bào JG có nguồn gốc từ các khối u thận của chuột biến đổi gen kháng nguyên SV40 T có tác dụng duy trì tổng hợp renin ở mức cao. 1,25 (OH)₂ D làm giảm biểu hiện mRNA của renin trong các tế bào As4.1 [79].

Tại tụy: 1,25 (OH)₂ D kết hợp với thụ thể vitamin D trong tế bào beta tụy và tế bào đích, thay đổi sự thể hiện của gen insulin và thụ thể insulin, từ đó ảnh hưởng lên sự tiết insulin và tác dụng của insulin [15]. Với hệ miễn dịch: 1,25 (OH)₂ D ảnh hưởng chủ yếu đến sự trưởng thành của tế bào hình sao và sự biệt hóa đại thực bào, đồng thời làm giảm sự giải phóng các cytokine. Phản ứng miễn dịch thích nghi được bắt đầu bởi các tế bào chuyên trình diện kháng nguyên, bao gồm tế bào hình sao và đại thực bào, chịu trách nhiệm trình diện các kháng nguyên để nhận biết cụ thể bởi tế bào lympho T và tế bào lympho B. 1,25 (OH)₂ D có tác dụng ức chế hệ miễn dịch thích nghi bằng cách điều chỉnh khả năng của các tế bào trình diện kháng nguyên (APCs) để kích hoạt tế bào lympho T, tăng sinh và bài tiết cytokine [31].



Sơ đồ 1.2. Chuyển hóa và tác dụng của vitamin D [31]

1.2.1.4. Nồng độ 25 (OH) D và tình trạng thiếu vitamin D

Theo Hội nội tiết Mỹ, nồng độ 25 (OH) D tương ứng với mức độ thiếu nhẹ vitamin D và thiếu vitamin D lần lượt là 20-29 và dưới 20 ng/ml [60], người ta ước tính rằng sự thiếu hụt vitamin D ảnh hưởng đến một tỷ người trên thế giới [92].

Mặc dù sự thiếu hụt vitamin D đã được báo cáo là phổ biến trên khắp thế giới, nhưng ở một số vùng và các nhóm dân tộc sự thiếu hụt vitamin D lại phổ biến hơn. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở Mỹ, Úc và New Zealand đã được báo cáo là 27% -32% [92], tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Huong T.T. Nguyen và cộng sự tại miền Bắc, tỷ lệ thiếu vitamin D ở nam giới là 16% và nữ giới là 30% [101].

Hiện nay vẫn còn một số bất đồng về lượng vitamin D bổ sung tối ưu. Các khuyến cáo hiện nay của Viện Y học (1997) đề xuất 200 đơn vị (IU) tương ứng 5,0 micrograms (μg) vitamin D hàng ngày từ khi sinh đến 50 tuổi, 400 IU (10 μg) đối với người từ 51-70 tuổi, và 600 IU (15 μg) đối với những người trên 70 tuổi. Theo Hướng dẫn chế độ ăn uống cho người Mỹ (Bộ Y tế và Dịch vụ Con người và Bộ Nông nghiệp Mỹ năm 2005) người lớn tuổi, người da đen và những người bị phơi nhiễm bức xạ UVB không nên sử dụng nhiều vitamin D từ thực phẩm bổ sung vitamin D. Hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư Mỹ về dinh dưỡng và hoạt động thể chất để phòng ngừa ung thư ủng hộ khuyến nghị này (Kushi 2006). Một số chuyên gia cho rằng lượng tối ưu cho tất cả người lớn gần 800-1000 IU (20-25 μg) mỗi ngày. Lượng vitamin D có thể chấp nhận được là 2000 IU (50 μg) mỗi ngày ở Bắc Mỹ và Châu Âu [27].

1.2.1.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến vitamin D cơ thể

Sự tiếp xúc của da với tia cực tím

+ Bất kỳ quá trình nào làm thay đổi lượng bức xạ tia UVB vào da đều ảnh hưởng đến sản xuất vitamin D3.

+ UVB có thể được hấp thụ, phân tán, hoặc bị phản xạ bởi những chất khác khi di chuyển qua khí quyển của trái đất, bao gồm oxy và nitơ, bình xịt hơi, hơi nước, đặc biệt là các chất gây ô nhiễm và mây [135].

+ Một yếu tố chính ảnh hưởng đến bức xạ UVB là góc thiên đỉnh mặt trời (SZA), góc SZA càng nhỏ thì tia UVB được chiếu càng nhiều [135].

Các yếu tố tại da

+ Trước khi tương tác với 7-dehydrocholesterol, lượng UVB tới các vị trí tổng hợp vitamin D sẽ bị suy yếu bởi các yếu tố như quần áo và kem chống nắng, và còn bị ảnh hưởng bởi hàm lượng melanin của da. Các tác nhân chống nắng gây ảnh hưởng đến sự tương tác UVB-7-dehydrocholesterol bằng cách hấp thụ, phản xạ hoặc tán xạ bức xạ UVB [135].

+ Melanin là một hấp thụ bức xạ UVB mạnh, có thể làm giảm rõ rệt quá trình tổng hợp vitamin D₃ ở da. Sắc tố melanin của người châu Phi và người Mỹ gốc Phi hấp thụ bức xạ UVB mạnh đến mức làm giảm khả năng sản xuất vitamin D₃ của da từ 95 đến 99% khi so sánh với Người da trắng. [59]. Nghiên cứu Naveen R Parva tại Mỹ cho thấy, ở nhóm người có nồng độ $25(\text{OH})\text{D} < 50\text{ nmol/L}$, người gốc Phi chiếm tỷ lệ cao nhất với 39,27% trong khi đó người da trắng chỉ chiếm 19,03%; ở nhóm người có nồng độ $25(\text{OH})\text{D} \geq 50\text{ nmol/L}$ người da trắng chiếm đến 50,22% còn người gốc Phi chỉ chiếm 16,54% [103].

+ Mức 7-dehydrocholesterol ảnh hưởng mạnh mẽ đến việc tổng hợp vitamin D₃ trong da. Các mô sẹo sau khi bỏng chỉ chứa 42,5% lượng 7-dehydrocholesterol so với da bình thường, do đó khi không được bổ sung đầy đủ, bệnh nhân bỏng thường bị thiếu vitamin D [135].

+ Nhiệt độ da đóng một vai trò quan trọng trong tổng hợp vitamin D₃. Nghiên cứu của Holick MF năm 1980 cho thấy sự chuyển hóa của previtamin D₃ thành vitamin D₃ là quá trình đồng phân phụ thuộc nhiệt độ. Tỷ lệ phản ứng đồng phân hóa tương quan trực tiếp với nhiệt độ da. [61].

Bệnh lý dạ dày ruột

+ Sau khi tổng hợp tại da hoặc được cung cấp qua đường ăn uống, khả năng sinh khả dụng của vitamin D còn phụ thuộc vào sự hấp thụ đường ruột, lưu trữ chất béo và sự trao đổi chất [135].

+ Năm 1985 Lo CW và đồng nghiệp nghiên cứu về sự hấp thu vitamin D ở người khỏe mạnh cho thấy sự hấp thu chủ yếu xảy ra ở đoạn gần ruột non và bị ảnh hưởng bởi các dịch tiết từ dạ dày, tụy và mật, sự hình thành micelle, sự khuếch tán qua lớp nước không xáo trộn, sự hấp thu màng niêm bàn chải và vận chuyển ra khỏi tế bào ruột [85].

+ Trong nghiên cứu của Thompson GR (1966), sự hấp thu của (3H) - vitamin D tritium ở những người bình thường dao động từ 62,4% đến 91,3% liều uống ban đầu [134]. Ở những bệnh nhân bị bệnh celiac, tắc nghẽn mật và viêm tụy mạn tính, sự hấp thu giảm lần lượt là 47,6%, 18,4% và < 18% liều uống [135].

Bệnh lý gan

+ Gan đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì tình trạng vitamin D.

+ Trong bệnh gan do tắc mật, có sự giảm lượng đường trong muối mật. Điều này dẫn đến sự hấp thu kém trong các vitamin tan trong chất béo như vitamin D. Trong nghiên cứu của Heubi JE, sáu trẻ bị tắc mật mãn tính từ khi còn nhỏ cho thấy mức tăng vitamin D₂ huyết thanh trung bình thấp hơn 98,7% so với nhóm chứng khi bổ sung 1000 IU mỗi kg một liều duy nhất [57].

+ Sự chuyển đổi vitamin D sang 25 (OH) D do enzyme D-25-hydroxylase trung gian. Hoạt tính của enzyme này bị ức chế trực tiếp bởi 25 (OH) D. Cơ chế phản hồi nghịch này giúp duy trì nồng độ trong huyết thanh 25 (OH) D trong phạm vi sinh lý. Trong bệnh xơ gan, có sự giảm hấp thu và giảm khả năng 25-hydroxyl hóa của vitamin D, dẫn đến tình trạng thiếu 25 (OH) D [135].

+ Gan cũng là nơi tổng hợp vitamin DBP, protein vận chuyển chính cho vitamin D, 25 (OH) D và 1,25 (OH)₂ D trong tuần hoàn, nồng độ DBP thấp cũng xuất hiện trong bệnh gan mạn tính do khả năng tổng hợp của gan giảm [135].

Bệnh lý thận

+ Dạng hoạt tính của vitamin D - 1,25 (OH)₂ D được enzym 25 (OH) D -1 α -hydroxylase chuyển hóa.

+ Enzym 25 (OH) D -1 α -hydroxylase chịu trách nhiệm sản sinh phần lớn lượng 1,25 (OH)₂ D trong các ống lượn gần. Do đó bệnh lý thận có thể ảnh hưởng đến tình trạng vitamin D một cách rõ rệt. Trong bệnh thận mạn, độ thanh thải creatinine có tương quan dương với nồng độ 1,25 (OH)₂ D huyết thanh. Enzym này được điều chỉnh chặt chẽ bởi hàm lượng phospho trong huyết thanh và mức PTH và nồng độ huyết thanh 1,25 (OH)₂ D huyết thanh [109].

+ Chức năng thận suy yếu do bệnh thận mạn dẫn đến việc tích tụ phosphate. Sự tăng phosphat máu gây ức chế hiệu quả hoạt động của D-1 α -hydroxylase 25 (OH) ở thận. Suy giảm chức năng thận cũng làm giảm nồng độ của enzym này và dẫn đến hậu quả suy giảm lượng 1,25 (OH)₂ D trong tuần hoàn.

Béo phì

+ Vitamin D từ ăn uống hoặc tổng hợp da được các mô mỡ hấp thu, lưu trữ để phóng thích và chuyển hóa vào thời điểm khi lượng vitamin D cung cấp giảm, ví dụ như trong mùa đông [135].

+ Số lượng mô mỡ tỷ lệ nghịch với tình trạng vitamin D cơ thể. Một số nghiên cứu cho thấy những người béo phì thường có nồng độ 25 (OH) D 3 và 25 (OH) D thấp hơn những người có trọng lượng bình thường [135].

1.2.2. Liên quan giữa vitamin D với đái tháo đường

1.2.2.1. Các yếu tố nguy cơ chung của thiếu vitamin D và đái tháo đường

- Ảnh hưởng của các mùa trong năm lên nguy cơ đái tháo đường và thiếu vitamin D

Sự thay đổi theo mùa trong chẩn đoán và kiểm soát bệnh ĐTĐ đã được ghi nhận. Khả năng chẩn đoán bệnh ĐTĐ gia tăng trong những tháng mùa đông, cùng với việc kiểm soát đường huyết kém hơn ở những người mắc bệnh ĐTĐ trong những tháng mùa đông. Người ta cho rằng sự thay đổi về tình trạng vitamin D có thể góp phần vào quan sát này, sự khác biệt trong thói quen ăn uống và hoạt động thể chất giữa các tháng mùa hè và mùa đông cũng có thể giải thích một số sự thay đổi theo mùa này [102].

- Ảnh hưởng của chủng tộc, giới tính và lối sinh hoạt

NHANE năm 2004 khảo sát các trị giá 25 (OH) D huyết thanh, nồng độ insulin và glucose huyết thanh ở 6228 người tham gia trên 20 tuổi, với tất cả các sắc tộc da trắng, da đen và Mexico. Kết quả cho thấy giá trị 25 (OH) D máu trung bình cao nhất ở người da trắng và thấp nhất ở người Mỹ gốc Phi. Các yếu tố lối sống cũng ảnh hưởng đến nồng độ 25 (OH) D trong huyết thanh; những người tham gia có mức độ hoạt động thể chất cao hơn (hoạt động mạnh > 12 lần trong tháng) và chỉ số BMI thấp hơn ($\leq 23 \text{ kg} / \text{m}^2$) có nồng độ 25 (OH) D cao hơn. Phân tích cho thấy giữa tỷ lệ tiền triển ĐTĐ và 25 (OH) D huyết thanh ở người Mỹ da trắng và Mexico có xu hướng nghịch đảo mạnh, sau khi điều chỉnh theo tuổi, giới tính, BMI, hoạt động thể chất và mùa. Mối liên hệ này không được quan sát thấy ở người Mỹ gốc Phi, cho thấy có thể tồn tại sự khác biệt về sắc tộc trong nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ và thiếu vitamin D, nguyên nhân có thể do giảm độ nhạy cảm với vitamin D [126].

Đối với người Châu Á, nghiên cứu của Said Yousef về nồng độ 25 (OH) D và tỷ lệ thiếu vitamin D của các chủng người khác nhau di cư đến Canada

cho thấy, tỷ lệ thiếu vitamin D của người Đông Á và Đông Nam Á tuy thấp hơn người Châu Phi, tuy nhiên vẫn cao hơn so với người da trắng, trong đó tỷ lệ thiếu vitamin D của người Đông Á thấp hơn so với người Đông Nam Á [148]

- Liên quan giữa chế độ ăn thiếu vitamin D với nguy cơ đái tháo đường típ 2

Sữa là một trong những nguồn bổ sung vitamin D lớn trong các thực phẩm, các nghiên cứu lượng sữa sử dụng có liên quan với nguy cơ đái tháo đường típ 2:

Nghiên cứu của Pittas và cộng sự (2007) về vai trò của vitamin D và canxi trong bệnh ĐTĐ cho thấy mối liên hệ nhất quán giữa tình trạng thiếu vitamin D và độ phổ biến của bệnh đái tháo đường típ 2, giữa nhóm bổ sung vitamin D hoặc sữa cao nhất với nhóm thấp nhất, OR là 0,36 (khoảng tin cậy 95% 0,16 - 0,80) đối với ĐTĐ và 0,71 (CI 0,57 - 0,89) đối với hội chứng chuyển hóa. Chẩn đoán ĐTĐ cũng cho thấy kết quả tương tự với OR là 0,82 (CI 0,72 đến 0,93) ở nhóm sử dụng vitamin D và canxi cao nhất so với thấp nhất [108].

Một kết quả tương tự cũng được công bố bởi Women's Health Study, với việc chứng minh mối liên quan nghịch giữa tiêu thụ sữa, đặc biệt là tiêu thụ sữa ít chất béo và tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ, độc lập với các yếu tố khác liên quan đến kết quả ĐTĐ [84]. Nghiên cứu của Choi HK trên 41254 nam giới cũng cho thấy mối liên quan nghịch giữa việc tiêu thụ sữa và tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ, sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ đã biết khác [32].

1.2.2.2. Cơ chế ảnh hưởng của vitamin D lên sự điều hòa glucose máu

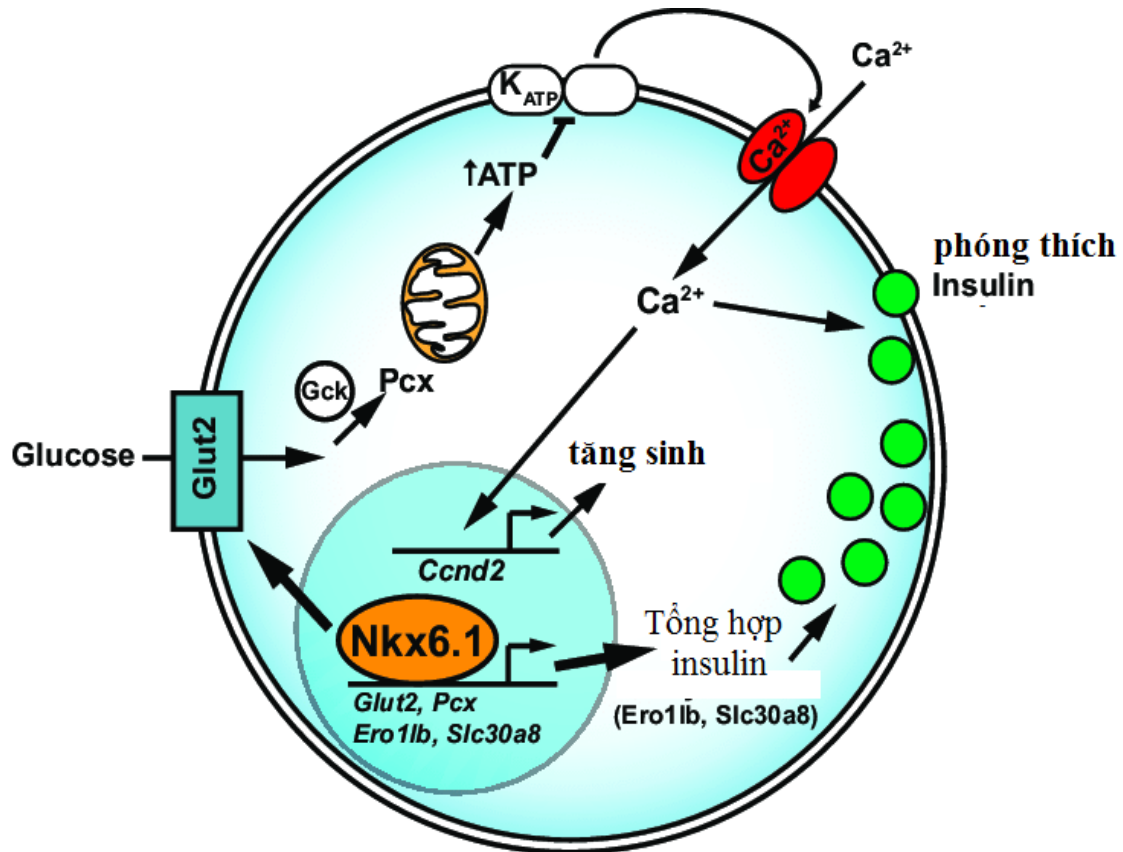
Ảnh hưởng của vitamin D lên tế bào beta tụy

Ảnh hưởng của vitamin D lên chức năng tế bào beta tụy

Ảnh hưởng của vitamin D lên quá trình tiết insulin của tế bào beta có thể qua nhân tố trung gian gồm thụ thể vitamin D với canxi và hormon tuyến cận giáp, kênh trung gian qua thụ thể được cho là kênh trực tiếp, các kênh còn lại là kênh gián tiếp.

Cơ chế tác dụng qua kênh trực tiếp khá đơn giản; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kết hợp với thụ thể vitamin D trong tế bào beta tụy và tế bào đích của insulin, ảnh hưởng quá trình biểu hiện của gen insulin và thụ thể insulin, từ đó ảnh hưởng lên sự tiết insulin và tác dụng của insulin [15].

Kênh gián tiếp thông qua chức năng cân bằng canxi của vitamin D.



Sơ đồ 1.3. Glucose máu kích thích tế bào β tụy tiết insulin thông qua kênh K^+ nhạy cảm ATP [132]

Bài tiết insulin là một quá trình phụ thuộc vào canxi, do đó những thay đổi của dòng canxi có thể ảnh hưởng đến bài tiết insulin. Bên cạnh đó, những thay đổi nồng độ canxi nội bào trong các mô đích của insulin có thể góp phần vào việc đề kháng insulin ở ngoại vi do suy giảm dẫn truyền tín hiệu insulin dẫn đến giảm hoạt động của chất vận chuyển glucose [97].

Trong đó, canxi nội bào tăng cao bất thường là giai đoạn trọng tâm của sinh lý bệnh đái tháo đường, quá trình này phát sinh ở nội bào tế bào beta tụy

làm ảnh hưởng quá trình tiết insulin, thậm chí có thể làm chức năng nội tiết của tế bào beta tụy mất vĩnh viễn và làm tế bào chết đi [71].

Vitamin D thông qua việc cân bằng nồng độ canxi nội bào- ngoại bào mà ảnh hưởng lên sự tiết insulin [97].

Ảnh hưởng của vitamin D lên miễn dịch

Nghiên cứu cho thấy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ có thể điều tiết sự trưởng thành và tác dụng của các tế bào viêm, từ đó ảnh hưởng lên tiến trình phản ứng viêm – miễn dịch, cơ chế như sau:

- Tế bào hình sao và đại thực bào đều là tế bào xử lý kháng nguyên, nhận diện và kết hợp với kháng nguyên sau đó kích thích tế bào lympho T CD4⁺ trưởng thành. Vitamin D có thể thông qua việc ức chế tế bào hình sao phân hóa và trưởng thành, đồng thời có thể ức chế khả năng nuốt kháng nguyên của tế bào tua, đại thực bào, làm giảm hoạt tính của các tế bào xử lý kháng nguyên trong quá trình phản ứng miễn dịch, qua đó ức chế sự tổn thương do miễn dịch của tế bào beta tụy [36].

- Sự kích hoạt phiên mã của gen TNF α trong các đại thực bào bị ảnh hưởng phụ thuộc vào yếu tố hạt nhân κB (NF- κB) [21]. Trong các đại thực bào ở chuột được kích thích bằng lipopolysaccharide; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ điều hòa I $\kappa\text{B}-\alpha$. (NF- κB) bằng cách tăng độ ổn định mRNA và giảm phosphoryl hóa I $\kappa\text{B}-\alpha$. Hơn nữa, mức IB- α tăng có thể làm giảm sự chuyển vị hạt nhân của NF- κB [94].

- Vitamin D có thể điều hòa sự biệt hóa và kích hoạt các tế bào lympho CD4⁺; tăng số lượng và chức năng của tế bào T điều hòa; giảm sản xuất cytokine của tế bào Th1 và kích thích chức năng của tế bào Th2; kích thích tế bào NK [91].

- Tế bào Th1, đại thực bào và tế bào hình sao tiết các cytokin như IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , không chỉ hiệp đồng cùng tế bào lympho T trực tiếp làm

tế bào beta tụy chết đi, còn có thể đóng vai trò chất dẫn cho phản ứng viêm của tế bào beta tụy. Vitamin D có thể ức chế sự sản sinh của các cytokin này, giảm nhẹ phản ứng viêm của tế bào beta tụy, giảm sản sinh NO, giảm thiểu tổn thương do viêm của tế bào beta tụy [36], [114].

Ảnh hưởng của vitamin D lên tác dụng của insulin

Vitamin D cải thiện tác dụng của insulin

- Maestro nghiên cứu nuôi cấy tế bào U-937 của người ngoài cơ thể và cho xử lý bằng $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, kết quả cho thấy sự gia tăng nồng độ và thời gian tác dụng có thể tăng biểu hiện mRNA thụ thể insulin ở tế bào U-937 của người, đồng thời có thể làm tăng khả năng dung lượng tải glucose của thụ thể insulin [89].

- Cơ vân là một trong những tế bào đích chủ yếu của insulin, Zhou QG và cộng sự dùng acid béo tự do tác động vào nguyên bào cơ vân đang phân hóa, tạo dựng mô hình kháng insulin, đồng thời bổ sung thêm $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, đo lường đường kính, tỷ lệ hấp thu glucose, mức độ phosphat hóa tyrosine và serine của chất nền thụ thể insulin 1 (insulin receptor substrate-1), c-Jun N-terminal kinase, protein kinase B trước và sau bổ sung $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, phát hiện việc bổ sung $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ có thể cải thiện rõ khả năng hấp thu glucose của tế bào cơ, tăng đường kính ống cơ, đồng thời có thể điều chỉnh sự mất cân bằng phosphat hóa tyrosine và serine của chất nền thụ thể insulin 1, tăng phosphat hóa protein kinase B, giảm sự phosphat hóa c-Jun N-terminal kinase [152].

- VDR của người nằm ở 12q12, tồn tại nhiều vị trí cắt của enzym giới hạn, thường gặp có 2 loại: Bsm I và Fok I, thường dùng b, f thể hiện sự tồn tại vị trí cắt của 2 loại enzym và B, F, thể hiện sự khiếm khuyết vị trí cắt của 2 loại enzym. Filus và cộng sự phát hiện, người mang gen FF và Ff nồng độ insulin máu đói cao hơn người mang gen ff, nghiên cứu cho thấy gen vị trí Fok I của gen VDR có thể ảnh hưởng đến tính nhạy của insulin [48].

- Vitamin D và PTH cũng liên quan với một các hoạt động khác ngoài chức năng cổ điển của chúng, bao gồm tăng trưởng tế bào, biệt hóa và chết theo lập trình. Cả hai hormon đã được chứng minh là làm tăng mức canxi nội bào và các con đường truyền tín hiệu nhanh khác trong một loạt các mô bao gồm tế bào mỡ và tế bào cơ [133]. Vitamin D có thể làm giảm béo phì, do đó cải thiện độ nhạy insulin một cách gián tiếp thông qua việc cải thiện khối lượng cơ bắp [133].

Vitamin D và kháng insulin

- Nghiên cứu chứng minh, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ có thể trực tiếp ức chế biểu hiện thụ thể gama của vật chất tăng hoạt hóa enzym oxy hóa, đồng thời ức chế nguyên bào mỡ 3T3-L1 phân hóa thành tế bào mỡ, từ đó phát huy khả năng ngăn hình thành mỡ, giảm thiểu kháng insulin ở ngoại biên [24].

- Tác dụng của insulin là dựa vào sự phát huy tác dụng của thụ thể insulin, phụ thuộc vào nồng độ canxi nội bào, thiếu vitamin D có thể dẫn đến tình trạng tăng tiết tuyến cận giáp, làm cho nồng độ canxi nội bào luôn duy trì ở mức cao, canxi nội bào ở tế bào đích của insulin luôn cao có thể góp phần vào tình trạng kháng insulin.

- PTH có thể làm trung gian đề kháng insulin bằng cách giảm sự hấp thu glucose của các tế bào gan, cơ và mỡ. Việc điều trị PTH đã được phát hiện là có thể giảm vận chuyển glucose được kích thích bằng insulin ở loại tế bào giống nguyên cốt bào. Ngoài ra PTH làm giảm sự hấp thu glucose do insulin kích thích trong tế bào mỡ của chuột. Các nghiên cứu này cho thấy PTH có thể dẫn đến tình trạng kháng insulin bằng cách giảm số lượng chất vận chuyển glucose (cả GLUT1 và GLUT4) có sẵn trong màng tế bào. PTH cũng đã được chứng minh là ngăn chặn sự giải phóng insulin và để thúc đẩy tình trạng kháng insulin trong tế bào mỡ. Do đó, PTH có thể ảnh hưởng tiêu cực đến sự nhạy cảm với insulin thông qua việc thay đổi thành phần cơ thể và ức chế tín hiệu insulin [31].

1.2.3. Một số yếu tố liên quan với vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường

1.2.3.1. Béo phì và vitamin D

Ở bệnh nhân Đái tháo đường, tình trạng thừa cân béo phì khá phổ biến, Theo kết quả nghiên cứu NHANES III, 67% bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có BMI ở ngưỡng tăng cân và khoảng một nửa trong số đó là béo phì [118]. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh giữa béo phì và tình trạng vitamin D cơ thể có mối liên quan.

Vitamin D₃ được tổng hợp trong da trên 7-hydrocholesterol – một tiền chất của vitamin D khi được tác động bởi tia UVB, do đó mức độ tiếp xúc của da với tia UVB có ảnh hưởng đến nồng độ 25 (OH) D .

Mặc dù lượng 7-dehydrocholesterol giữa người béo phì và người không béo phì không khác biệt, nhưng do những người thừa cân béo phì thường bị thiếu hoạt động thể chất và hoạt động ngoài trời, nên thời gian tiếp xúc của da với tia UVB ngắn, làm so lượng vitamin D nội sinh bị giảm [136].

Vitamin D từ ăn uống hoặc tổng hợp da được các mô mỡ hấp thu, lưu trữ để phóng thích và chuyển hóa vào thời điểm khi lượng vitamin D cung cấp giảm [135], ở người béo phì, nghiên cứu cho thấy mặc dù lượng Vitamin D huyết thanh thấp nhưng nồng độ 25 (OH) D trong mô mỡ lại cao, nghiên cứu của Sulist yoningrum (2012) cho kết luận, ở người béo phì, nồng độ 25 (OH) D thấp có thể là do một lượng lớn vitamin D đã bị lưu trữ lại trong mô mỡ [129].

Nghiên cứu của Gallagher JC (2013) bổ sung vitamin D trên phụ nữ cho thấy, sau khi bổ sung vitamin D, nồng độ 25 (OH) D ở phụ nữ béo phì thấp hơn phụ nữ có BMI trong giới hạn bình thường, so với nhóm có BMI < 25 kg/m², nhóm phụ nữ béo phì có nồng độ 25 (OH) D thấp hơn 7ng/ml [50] cho thấy mức độ vitamin D huyết thanh tăng lên chịu ảnh hưởng bởi tình trạng thừa cân béo phì.

Một giả thuyết khác được đặt ra là ở người béo phì là khi thể tích cơ thể tăng lên thì thể tích các mô, cơ quan đích của vitamin D cũng tăng lên, tương ứng theo đó nồng độ 25 (OH) D trong huyết thanh bị giảm xuống, nghiên cứu

của Andjela T (2012) cho thấy trọng lượng cơ thể và lượng mỡ cơ thể tương quan nghịch với mức 25 (OH) D trên khoảng trọng lượng cơ thể từ bình thường đến béo phì. Mỗi liên quan nghịch này có liên quan đến thể tích phân bố lớn hơn của vitamin D trong mô [43].

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cũng được nhận định là có liên quan với vitamin D, nghiên cứu phân tích gộp của Eliades M cho thấy ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu, tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn người khỏe mạnh 26% [46], nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu có thể là kết quả từ các yếu tố nguy cơ của béo phì và gan nhiễm mỡ như ít vận động, ăn uống không hợp lý.

Nghiên cứu Blumberg JM cho thấy trong tiền thân tế bào mỡ 3T3-L1, thụ thể vitamin D tồn tại phổ biến, trong quá trình phân hóa tế bào mỡ, dạng hoạt hóa của vitamin D : 1,25 (OH)₂ D ức chế biểu hiện của gen C/EBP β , kết quả cho thấy vitamin D có tham gia ức chế sự phân hóa của tế bào mỡ [24], từ đó phát huy khả năng ngăn hình thành mỡ, giảm thiểu kháng insulin ở ngoại biên.

Leptin là một hormon được tiết ra bởi tế bào mỡ, chức năng của leptin là làm ổn định mỡ cơ thể thông qua việc điều hòa chuyển hóa năng lượng. Nghiên cứu của Kong, J (2013) trên chuột phát hiện 1,25 (OH)₂ D có thể trực tiếp kích thích biểu hiện mRNA và tiết leptin [72].

1.2.3.2. Rối loạn lipid máu và vitamin D

Tình trạng rối loạn lipid máu phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, tăng insulin máu, đề kháng insulin, và suy tế bào beta tụy có liên quan đến rối loạn lipid máu; gồm có tăng nồng độ TRLs (Lipoprotein giàu triglyceride) huyết tương lúc đói, các hạt LDL-C mật độ thấp, và mức HDL-C thấp [20]. Cùng với tình trạng béo phì, vitamin D cũng có mối liên quan nhất định với rối loạn lipid máu.

Rối loạn lipid máu cũng có mối liên quan với vitamin D:

Nghiên cứu năm 2016 trên một nhóm bệnh nhân người Ba Lan cho thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25 (OH) D và TC, LDL-C và Triglyceride [44].

Nghiên cứu của Lupton, J.R (2016) phân tích mức độ 25 (OH) D và các loại lipid máu khác nhau của hơn 20.000 cho thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa sự thiếu hụt vitamin D và tình trạng các lipid gây xơ vữa ở bệnh nhân [88].

Trong nghiên cứu phân tích gộp của Manousopoulou trên tám nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (2015) đánh giá tác động của việc bổ sung vitamin D trên tình trạng lipid máu đã cho thấy tác dụng giảm TG và tăng HDL-C [90]. Việc đánh giá giải thích các kết quả này cần thận trọng vì số lượng nghiên cứu được xem xét bị giảm và cùng với đó là sự không đồng nhất của các kết quả và biện pháp can thiệp, tức là liều lượng bổ sung vitamin D.

Trong một phân tích tổng hợp lớn, đánh giá tác động tổng hợp của việc bổ sung vitamin D lên TG, TC, LDL-C và HDL-C ở 39 nghiên cứu, kết quả có mối tương quan nghịch và có ý nghĩa thống kê giữa việc bổ sung vitamin D với TG, TC, và LDL-C. Ngược lại, bổ sung vitamin D làm tăng mức HDL-C [96].

Tương tự, trong nghiên cứu phân tích gộp của Asbaghi (2019) trên 7 nghiên cứu bổ sung đồng thời vitamin D và canxi ở những bệnh nhân thừa cân và béo phì, các tác giả đã phát hiện ra rằng bổ sung vitamin D chưa đến 8 tuần dẫn đến sự giảm TG, TC, LDL-C và tăng mức HDL-C có ý nghĩa thống kê [19].

Nồng độ 25 (OH) D thấp cũng đã được xác định trong hội chứng buồng trứng đa nang, đặc biệt là ở những bệnh nhân béo phì. Ngoài ra, thiếu hụt vitamin D có thể là một yếu tố nguy cơ trong sự phát triển của bệnh lý chuyển hóa-nội tiết này. Nghiên cứu phân tích gộp của Miao, C.Y (2020) trên 11 nghiên cứu gồm 483 bệnh nhân PCOS đã đánh giá hiệu quả của việc bổ sung vitamin D so với giả dược [95]. Nhóm được điều trị bổ sung vitamin D cho thấy sự giảm kháng insulin và TC so với nhóm dùng giả dược. Tuy nhiên, bổ sung vitamin D không cải thiện mức HDL-C và TG ở bệnh nhân PCOS.

1.2.3.3. Tăng huyết áp và vitamin D

Bệnh nhân đái tháo đường có kèm tăng huyết áp chiếm tỷ lệ khá cao [75], [131]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy vitamin D có tham gia vào cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp, người thiếu vitamin D có nguy cơ mắc tăng huyết áp cao hơn người có tình trạng vitamin D bình thường.

Nghiên cứu của Li và cộng sự (2002) ghi nhận rằng việc không có tín hiệu vitamin D gây ra sự gia tăng biểu hiện gen renin và angiotensin II trong huyết tương ở chuột thiếu VDR. Do đó, những con chuột không có VDR có tình trạng huyết áp cao, phì đại tim và tăng lượng nước uống [80].

Nghiên cứu Andrukhova và cộng sự (2014) cho thấy sinh khả dụng oxit nitric giãn mạch (NO) ở chuột đột biến VDR thấp do giảm biểu hiện của enzym tổng hợp NO chủ yếu và enzym tổng hợp NO nội mô, dẫn đến rối loạn chức năng nội mô, tăng độ cứng động mạch, tăng trở kháng động mạch chủ, tái cấu trúc kết cấu của động mạch chủ, và suy giảm chức năng tim tâm thu và tâm trương ở thời gian sau, độc lập với những thay đổi của hệ thống renin-angiotensin, rằng $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ là chất điều hòa phiên mã trực tiếp của tổng hợp NO nội mô [16].

Weihua Yuan và cộng sự (2007) nghiên cứu cơ chế sử dụng promoter gen Ren-1c của chuột chỉ ra rằng $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ liên kết với VDR, sau đó hình thành phức hợp protein liên kết yếu tố đáp ứng cAMP trong vùng promoter của gen renin, dẫn đến để điều chỉnh giảm biểu hiện gen [149].

1.2.3.4. Bệnh thận đái tháo đường và vitamin D

Bệnh thận đái tháo đường là biến chứng muộn của bệnh đái tháo đường, giữa vitamin D với bệnh thận mạn nói chung và bệnh thận đái tháo đường nói riêng cũng tồn tại mối liên quan nhất định.

Trong bệnh thận đái tháo đường sự điều tiết các thành phần RAAS bị giảm, angiotensin II tại thận đóng các vai trò khác nhau trong việc làm nặng thêm bệnh thận mạn, gây viêm thận dẫn đến tổn thương vỏ thận, tăng áp lực

và tính thấm mao mạch cầu thận và sau đó là protein niệu, cùng với sự thay đổi huyết động học ở thận [51].

Vitamin D có vai trò điều chỉnh hoạt động của hệ RAAS như trình bày ở trên [16], [80], [149]. Tuy nhiên bất chấp những phát hiện đầy hứa hẹn của các nghiên cứu trên động vật, có rất ít nghiên cứu đối chứng về tác dụng có lợi của việc bổ sung vitamin D ở bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường hoặc kết quả bị ảnh hưởng bởi thời gian theo dõi ngắn.

Nghiên cứu được thực hiện bởi De Zeeuw, trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 với albumin niệu được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin, đã cho thấy hiệu quả liên quan của paricanxitol trong việc giảm tỷ số albumin-creatinin niệu (UACR) ở bệnh nhân đái tháo đường so với nhóm chứng, nhóm chứng giảm 3% UACR (từ 61 đến 60 mg / mmol; (95% CI, -16 đến 13), trong khi các nhóm paricanxitol tổng thể có giảm 16% trong UACR (từ 62 đến 51 mg / mmol; 95% CI, -24 đến -9) [38].

Việc bảo tồn chức năng nội mô đóng vai trò rất quan trọng trong việc trì hoãn sự tiến triển của suy thận. Mối liên quan giữa tình trạng vitamin D và chức năng mạch máu ở bệnh nhân CKD đã được chứng minh trong một số quan sát các nghiên cứu. Nghiên cứu phân tích gộp (dựa trên bảy nghiên cứu, n = 429 bệnh nhân) được thực hiện bởi Dou D cho thấy vitamin D dạng không hoạt tính có lợi ích cho tim mạch so với giả dược, cholecalciferol cải thiện đáng kể thông số giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD); trong nhóm paricanxitol 1 ng/ml, không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm (WMD - 0,22%; KTC 95% -1,33 đến 0,88, p = 0,69), ở nhóm paricanxitol 2 ng/ml, so với nhóm giả dược, paricanxitol có ý nghĩa tăng FMD (WMD 2,09%; KTC 95% 1,28–2,9, p < 0,0001) [42]. Phân tích gộp này cũng cho thấy rằng tất cả các loại vitamin D đều cải thiện tốc độ sóng mạch, một dấu hiệu khác của độ cứng động mạch liên quan đến sự thay đổi của huyết áp và độ dày thành mạch.

Tín hiệu vitamin D có thể thông qua việc điều chỉnh phản ứng viêm, bằng cách giảm sự biểu hiện của $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-1 và IL-8 trong bạch cầu đơn nhân, ức chế IL-6 dẫn đến giảm tổng hợp CRP, thiếu vitamin D được chứng minh là có thể dẫn đến tăng cường hoạt hóa yếu tố hạt nhân- κB (NF- κB), cho thấy vai trò chống viêm của vitamin D [30], [53]. Bên cạnh đó, vitamin D còn ức chế sự biểu hiện của cyclooxygenase (COX) -2 và điều chỉnh sự biểu hiện của 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15PGDH), enzym mở đầu dị hóa prostaglandin, làm giảm mức độ prostaglandin và ngăn chặn việc sản xuất một số các cytokine tiền viêm [51]. Tác dụng điều hòa miễn dịch của vitamin D được chứng minh trong nghiên cứu của Lucisano (2015) [87], nghiên cứu cho thấy việc bổ sung paricanxitol làm giảm đáng kể IL-17, IL-6, IL-1 β , $\text{TNF-}\alpha$ và IFN- γ ở bệnh nhân CKD.

1.3. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐỀ TÀI

1.3.1. Các nghiên cứu trong nước

Lê Quang Toàn (2016) đã nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25 (OH) D huyết thanh 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 thanh có tương quan nghịch với kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐ thai kỳ [5].

Nguyễn Trọng Nghĩa (2021) nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25 (OH) D với tình trạng kháng insulin và hội chứng chuyển hóa cho kết quả: đối tượng nghiên cứu có kháng insulin có trung vị 25 (OH) D thấp hơn và tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn đối tượng nghiên cứu không kháng insulin. Trong nhóm thiếu vitamin D: Tỷ lệ tăng vòng bụng, tăng triglyceride, giảm HDL-C, huyết áp tăng cao hơn với nhóm không thiếu vitamin D [3].

1.3.2. Các nghiên cứu nước ngoài

1.3.2.1. Các nghiên cứu liên quan giữa vitamin D và đái tháo đường típ 2

- Nghiên cứu của Georgios Papadakis và cộng sự tại Hi Lạp (2017), tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường là 85,9% [52], trong khi đó nghiên cứu của Alhewishel tại Ả Rập Saudi (2020) cho ra tỷ lệ thiếu vitamin D chung trên tất cả 860 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 người Ả Rập Saudi và nhóm người không phải người Ả Rập Saudi là 89,68% [11].

- Nghiên cứu của Tetsuya Kawahara và cộng sự trên 285 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 tại Nhật Bản cho tỷ lệ thiếu vitamin D là 93,2% [69], trong khi đó tại phía Đông Trung Quốc, nghiên cứu của You Lu và cộng sự cho tỷ lệ thiếu vitamin D nặng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là 80,55% [86].

- Nghiên cứu năm 2017 của Dong Mei-Juan và cộng sự trên 155 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 mới phát hiện cho kết quả: nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 mới phát hiện thấp hơn rõ so với nhóm chứng, có mối tương quan nghịch rất rõ giữa nồng độ 25 (OH) D và chỉ số HOMA-IR [41].

- Nghiên cứu của Yang Kaili và cộng sự (2020) trên 1928 người trưởng thành cho kết quả ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D tỷ lệ rối loạn glucose máu đói cao hơn và nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch với glucose máu [145].

- Yogita Dhas nghiên cứu trên 90 bệnh nhân đái tháo đường và 90 người khỏe mạnh cho kết quả nồng độ 25 (OH) D tương quan thuận với chỉ số HOMA- β , chỉ số QUICKI và tương quan nghịch với HOMA-IR, HbA1c, glucose máu đói [39].

- Nghiên cứu trên 110 bệnh nhân Đái tháo đường thai kỳ và 100 phụ nữ mang thai cho kết quả, ở bệnh nhân đái tháo đường thai kỳ nồng độ 25 (OH) D máu thấp hơn phụ nữ mang thai bình thường, nồng độ 25 (OH) D máu tương quan nghịch với chỉ số HOMA-IR, HbA1c và glucose máu đói [147].

1.3.2.2. Các nghiên cứu các yếu tố liên quan với ĐTĐ típ 2 và vitamin D

Các nghiên cứu liên quan giữa béo phì và vitamin D

- Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy, ở người trưởng thành, nồng độ 25 (OH) D thấp có liên quan với béo phì.

- Nồng độ 25 (OH) D huyết thanh tương quan nghịch với BMI và lượng mỡ cơ thể [138], người có BMI càng cao thì có nồng độ 25 (OH) D càng thấp [18]. Tỷ lệ người thừa cân và người béo phì ở Mỹ có vitamin D máu lý tưởng ít hơn người có BMI bình thường lần lượt là 24% và 55% [122].

- Nghiên cứu giảm cân trong 2 năm trên 383 phụ nữ thừa cân béo phì do Rock CL (2012) tiến hành cho thấy, những người giảm được 5-10% cân nặng ban đầu, nồng độ 25 (OH) D tăng lên 2.7ng/ml; với những người giảm được hơn 10% cân nặng, nồng độ 25 (OH) D huyết thanh tăng 5.0ng/ml. [116], điều này có thể liên quan đến việc giảm mỡ cơ thể.

- Nghiên cứu của Vimalleswaran (2013) cho thấy, BMI tăng mỗi 1 kg/m², thì nồng độ 25 (OH) D sẽ giảm 1.15%, đồng thời BMI có thể gây ra tình trạng 25 (OH) D thấp, trong khi đó 25 (OH) D huyết thanh ảnh hưởng lên BMI là rất nhỏ [137] cho thấy thiếu vitamin D có thể là kết quả của béo phì chứ không phải là nguyên nhân của béo phì.

- Nghiên cứu của Hidenori Bando và cộng sự trên bệnh nhân đái tháo đường tại Nhật Bản (2021) cho thấy nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch rất có ý nghĩa thống kê với BMI [22].

Các nghiên cứu liên quan rối loạn lipid máu và vitamin D

Nghiên cứu của Chao-Wu Xiao và cộng sự (2016): bệnh nhân ở nhóm có nồng độ 25 (OH) D thấp thì có các chỉ số TC, TG, TC/HDL cao hơn nhóm còn lại, kết quả đều có ý nghĩa thống kê [142].

Nghiên cứu của kaili yang (2020) nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có TC cao cũng thấp hơn ở bệnh nhân có TC thấp, nhưng kết quả không có ý nghĩa thống kê [145].

Nghiên cứu của AlJohara M AlQuaiz và cộng sự (2020) cũng cho kết quả : Tỷ lệ bệnh nhân có HDL-C thấp ở nhóm có nồng độ 25 (OH) D thấp thì cao hơn với các nhóm có nồng độ 25 (OH) D cao hơn [13].

Nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih và cộng sự trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 (2021): bệnh nhân thiếu vitamin D càng nặng, tỷ lệ rối loạn lipid máu càng cao [121].

- Nghiên cứu của Hidenori Bando và cộng sự trên bệnh nhân đái tháo đường tại Nhật Bản cho thấy nồng độ 25 (OH) D tác động nghịch chiều rất có ý nghĩa thống kê lên nồng độ TG máu ở cả bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ [22].

Các nghiên cứu liên quan tăng huyết áp và vitamin D

Các nghiên cứu can thiệp: Nghiên cứu của Krause R trên bệnh nhân tăng huyết áp (1998) cho thấy, liên tục tiếp xúc tia tử ngoại 3 lần/ 1 tuần trong vòng 3 tháng, nồng độ 25 (OH) D tăng 180%, huyết áp hồi phục về mức bình thường, huyết áp tâm thu và tâm trương giảm xuống bình quân 6 mmhg [73].

- Nghiên cứu của Forman (2013) cho thấy, bổ sung vitamin D cho bệnh nhân tăng huyết áp là người da đen 1000-4000UI/d trong hơn 3 tháng, nhóm được bổ sung vitamin D có huyết áp tâm thu bình quân giảm xuống so với nhóm chứng, mỗi 1 μ g / L vitamin D huyết thanh có thể giảm 0,2 mmh huyết áp tâm thu [49].

Nghiên cứu của NHANES III (2017) cho thấy so với nhóm nghiên cứu có nồng độ 25 (OH) D thấp hơn 26 ng/ml, nhóm có nồng độ 25 (OH) D thấp hơn 15 ng/ml có nguy cơ mắc tăng huyết áp gấp 2.36 lần [66].

Các nghiên cứu liên quan giữa bệnh thận đái tháo đường và vitamin D

Đối với bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường, những nghiên cứu được thực hiện bởi Schöttker và cộng sự đã chỉ ra mối liên hệ giữa nồng độ 25 (OH) D trong huyết thanh thấp và tăng nguy cơ phát triển bệnh thận đái tháo đường [125].

Nghiên cứu của Navaneethan D. trên 12,673 bệnh nhân bị bệnh thận mạn giai đoạn 3-4 (2011), đánh giá các yếu tố liên quan đến nồng độ 25 (OH)

D thấp và tử vong do mọi nguyên nhân; bệnh nhân CKD có nồng độ 25 (OH) D < 15 ng / mL tăng 33% nguy cơ tử vong (KTC 95%, 1,07-1,65). Nhóm có mức 25 (OH) D từ 15-29 ng / mL không cho thấy nguy cơ tử vong tăng đáng kể (HR, 1,03; 95% CI, 0,86-1,22) so với bệnh nhân có mức 25 (OH) D ≥ 30 ng / mL [99].

Vào năm 2015, Peng đã thực hiện một nghiên cứu trên 448 bệnh nhân, trong đó 144 bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường và 304 với CKD không có đái tháo đường: phân tích của họ cho thấy tình trạng thiếu vitamin D gặp ở 93,1% bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường và 78,9% bệnh nhân bệnh thận mạn không mắc đái tháo đường, với giá trị trung bình của nhóm bệnh thận đái tháo đường là 8,5 ng / mL (IQR 6,8–11,3 ng / mL), mức thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng [13,9 ng / mL, IQR 11,2–18,2 ng / mL, $p < 0,0001$]. Hơn nữa, các tác giả nhận thấy rằng việc xác định tình trạng 25 (OH) D có thể được sử dụng để xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao phát triển các biến chứng thận và 25 (OH) D có thể được sử dụng như một chỉ số để chẩn đoán bệnh thận đái tháo đường với ngưỡng cắt giá trị 10,5 ng / mL (tăng 6,559 lần nguy cơ mắc DN) [105].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

214 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đến khám và điều trị tại Phòng khám Nội Bệnh viện Trường Đại học Y- Dược Huế, Khoa Nội Tổng hợp nội tiết Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế và Khoa Nội Tổng hợp lão khoa Bệnh viện Trung Ương Huế.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân mới phát hiện được chẩn đoán đái tháo đường theo tiêu chuẩn ADA 2020 hoặc bệnh nhân đã được chẩn đoán đái tháo đường típ 2 trước đây và đang điều trị duy trì bằng thuốc hạ đường huyết

- 214 bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều đã được chẩn đoán đái tháo đường típ 2 và đang điều trị duy trì bằng thuốc hạ đường huyết

- Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường của ADA 2020:

Glucose huyết tương ≥ 126 mg/l (7,0 mmol/L). Nhịn đói được định nghĩa là không dung nạp calori trong ít nhất 8 giờ

Hoặc glucose huyết tương 2h ≥ 200 mg/l (11,1 mmol/L) trong nghiệm pháp dung nạp glucose.

Hoặc A1C $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol).

Hoặc glucose huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/l (11,1 mmol/L) ở bệnh nhân có triệu chứng tăng đường huyết điển hình hoặc cơn tăng đường huyết cấp

Trong trường hợp tăng đường huyết không rõ ràng, chẩn đoán yêu cầu hai kết quả xét nghiệm bất thường từ cùng một mẫu hoặc trong hai mẫu xét nghiệm riêng biệt [8].

- Một số đặc điểm lâm sàng của đái tháo đường típ 2 theo hội đái tháo đường Canada:

- + Tuổi khởi phát: Thường trên 25 tuổi.
- + Trọng lượng cơ thể: Đa số là trên mức thừa cân.
- + Kháng thể đảo tụy: Hiếm gặp.
- + C peptide: bình thường hoặc tăng.
- + Sự sản xuất insulin: Vẫn còn duy trì.
- + Điều trị đầu tay: Thuốc uống hạ đường huyết.
- + Tiền sử đái tháo đường gia đình: Thường gặp.
- + Nhiễm toan ceton: Hiếm gặp [40].

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Tháng 8 năm 2020 đến tháng 7 năm 2021.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân được hỏi bệnh, khám lâm sàng, khai thác tiền sử nhằm xác định những bệnh nhân thuộc tiêu chuẩn loại trừ gồm:

- + Bệnh nhân có độ tuổi < 18 tuổi.
- + Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.
- + Bệnh nhân có các bệnh lý về gan.
- + Bệnh nhân có các bệnh lý về đường tiêu hóa ảnh hưởng hấp thu vitamin D (viêm tụy mạn, bệnh lý thuyên tắc ống mật, viêm ruột cấp và mạn tính...).
- + Bệnh nhân có sử dụng chế phẩm bổ sung vitamin D.
- + Bệnh nhân có tiền sử bong nặng.
- + Bệnh nhân đang mang thai.
- + Bệnh nhân có tiền sử được chẩn đoán đái tháo đường típ 1.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Phương pháp nghiên cứu: phương pháp mô tả cắt ngang.
- Cỡ mẫu: sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho một quần thể, xác định tỉ lệ

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

+ n: cỡ mẫu nhỏ nhất hợp lý.

+ Z: giá trị tin cậy mong muốn. Ứng với mức độ tin cậy mong muốn là 95%.
thì Z = 1,96.

+ p: Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 theo nghiên cứu của tác giả Mohammed A. AlHewishel và cộng sự là 89,68% [11], chọn p=0,897, d= 0,05; cỡ mẫu tính ra tối thiểu 142 bệnh nhân.

2.3. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

2.3.1. Hỏi bệnh, khám lâm sàng, thu thập các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Các thông tin hỏi từ người bệnh tham gia nghiên cứu:

- Giới.
- Tuổi.
- Tuổi phát hiện đái tháo đường.

2.3.2. Biện lâm sàng

2.3.2.1. Huyết áp:

+ Đo bằng máy đo huyết áp đồng hồ hiệu microlife của hãng Thụy Sĩ, đã được điều chỉnh với máy thủy ngân.

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

+ Phương pháp đo:

+ Để bệnh nhân ngồi 5 phút trong một phòng yên tĩnh trước khi bắt đầu đo huyết áp.

+ Tư thế ngồi đo HA là thường quy.

+ Cởi bỏ quần áo chật, cánh tay để tựa trên bàn ở ngang mức tim, thả lỏng tay và không nói chuyện trong khi đo.

+ Đo ít nhất hai lần cách nhau 1-2 phút, nếu hai lần đo này quá khác biệt thì tiếp tục đo thêm vài lần nữa.

+ Băng quấn đặt ngang mức tim dù bệnh nhân ở tư thế nào. Mép dưới băng quấn trên nếp lằn khuỷu 3 cm.

+ Sau khi áp lực hơi trong băng quấn làm mất mạch quay, bơm hơi lên tiếp 30 mmHg nữa.

+ Sử dụng âm thanh pha I và pha V của Korotkoff để xác định HATT.

+ Chọn huyết áp tâm thu là thời điểm xuất hiện tiếng đập thứ nhất.

+ Chọn huyết áp tâm trương là thời điểm tiếng đập biến mất (pha V).

+ Đo cả 2 tay, lấy trị số HA bên tay lớn hơn.

Chẩn đoán THA theo mức HA đo tại phòng khám theo hội tim mạch Việt Nam 2018 khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg, hoặc xác định bệnh nhân tăng huyết áp khi có tiền sử chẩn đoán THA trước đó và đang điều trị duy trì thuốc hạ huyết áp [6].

2.3.2.2. BMI:

Dựa vào bảng phân loại thể lực theo chỉ số cơ thể (BMI) của WHO 2000, áp dụng cho Châu Á.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{(\text{Chiều cao})^2 (\text{m}^2)}$$

- Đo trọng lượng cơ thể: dùng cân bàn đặt chuẩn có gắn thước đo chiều cao, độ chính xác đến 0,1 kg.

- Bệnh nhân được cân với trạng thái không mang giày, mặc quần áo nhẹ.

- Đo chiều cao cơ thể (bằng thước đo gắn với cân): tư thế đứng thẳng, hai gót chân chụm lại hình chữ V, đi chân trần, đảm bảo bốn điểm trên cơ thể: cằm, xương vai, hông, gót chân chạm mạnh vào thước đo, độ chính xác đến 1mm .

- Phân loại BMI cho người Châu Á:

Bảng 2.1. Phân loại BMI [140]

Xếp loại	BMI
Gầy	< 18,5
Bình thường	18,5- 22,9
Thừa cân	23- 24,9
Béo phì độ 1	25-29,9
Béo phì độ 2	≥ 30

2.3.2.2. Vòng bụng

- Đo vòng bụng: bệnh nhân đứng thẳng, thở đều, đo vào cuối thì thở ra để tránh co cơ. Vòng bụng được đo qua nơi nhỏ nhất giữa rốn và mào chậu (điểm lớn nhất của độ cong thắt lưng), sai số không quá 0,5 cm. Bệnh nhân được xác định là béo bụng khi vòng bụng $\geq 90\text{cm}$ ở nam và $\geq 80\text{cm}$ ở nữ theo tiêu chuẩn vòng bụng của WHO cho người Châu Á [141].

2.3.2.3. Phương án điều trị

Phương án điều trị bệnh nhân dựa vào thông tin thu thập từ sổ khám bệnh hoặc bệnh án của bệnh nhân

Phân thành 2 nhóm: nhóm điều trị bằng thuốc uống đơn thuần và nhóm đã điều trị insulin.

2.3.2.4. Chế độ hoạt động thể lực

- Bệnh nhân được ghi nhận chế độ hoạt động thể lực hàng tuần:

- + Có hay không có thói quen hoạt động thể lực.
- + Vận động mức độ vừa phải hay vận động mạnh.
- + Số ngày hoạt động thể lực trong 1 tuần.
- + Thời gian mỗi lần hoạt động thể lực.

- Bệnh nhân được ghi nhận có chế độ hoạt động thể lực tốt khi: vận động vừa phải với 30 phút/ lần vận động với tần suất ≥ 5 lần/ tuần làm tăng nhẹ nhịp tim theo nghiên cứu của Heather M Campbell [26].

2.3.2.5. Thời gian phát hiện đái tháo đường

Bệnh nhân được hỏi tiền sử để xác định thời gian phát hiện đái tháo đường

Sử dụng điểm cắt 10 năm theo nghiên cứu của tác giả Zelin Li [81].

Phân thành 2 nhóm: nhóm có thời gian phát hiện đái tháo đường từ 10 năm trở xuống và nhóm trên 10 năm

2.3.3. Biến cận lâm sàng

Chuẩn bị người bệnh: bệnh nhân được giải thích trước khi thực hiện xét nghiệm, nhịn ăn sáng và lấy máu tĩnh mạch và nước tiểu vào buổi sáng.

2.3.3.1. Nồng độ 25 hidroxy vitamin D huyết thanh

Lấy bệnh phẩm Thực hiện trên mẫu máu tĩnh mạch, sử dụng huyết thanh.

Tính ổn định của mẫu: Mẫu ổn định 8h/ nhiệt độ 18-25°C; 4 ngày/ nhiệt độ 2-8°C 6 tháng/nhiệt độ -20°C.

Mẫu được bảo quản ở tủ lạnh âm sâu -20°C

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 (RLU). Có sự tương quan giữa lượng 25-OH vitamin D trong mẫu và RLU 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 [7].

- 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).

Bảng 2.2. Phân loại tình trạng vitamin D theo Hội Nội tiết Mỹ (2011) [60]

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

- Đối tượng nghiên cứu phân thành 2 nhóm, nhóm thiếu vitamin D với nồng độ 25 (OH) D huyết tương < 30 ng/mL và nhóm không thiếu vitamin D với nồng độ 25 (OH) D huyết tương > 30 ng/mL.

2.3.3.2. High sensitive C-reactive protein (hs-CRP)

Lấy bệnh phẩm:

Lấy 3 ml máu tĩnh mạch vào ống có chất chống đông là Li-/Na-heparin, Na-/K3-EDTA, hay citrate. Máu không vỡ hồng cầu.

- Sau khi lấy máu, đem ly tâm tách lấy huyết tương.

- Bệnh phẩm ổn định: 11 ngày ở 15–25°C.

- Bệnh phẩm chỉ rã đông 1 lần và phải để bệnh phẩm đạt nhiệt độ phòng trước khi phân tích. Để tránh hiện tượng bay hơi, bệnh phẩm, chất chuẩn, chất kiểm tra chất lượng nên phân tích trong vòng 2 giờ.

Nguyên lý kỹ thuật: Hs-CRP được định lượng bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục. Kháng thể kháng CRP trong thuốc thử kết hợp với CRP trong mẫu thử tạo phức hợp miễn dịch kháng nguyên-kháng thể khiến dung dịch phản ứng có độ đục. Nồng độ CRP có trong mẫu thử tỷ lệ thuận với độ đục do phức hợp miễn dịch kháng nguyên-kháng thể tạo ra.

- Lựa chọn điểm cắt hs-CRP với nguy cơ tim mạch là $> 3\text{mg/l}$ theo AHA [104].

Xét nghiệm hs-CRP được thực hiện trên hệ thống máy hóa sinh miễn dịch tự động.

2.3.3.3. Các chỉ số Lipid:

Lấy bệnh phẩm: bệnh phẩm được lấy đúng kỹ thuật vào ống tiêu chuẩn. Ly tâm trước khi tiến hành kỹ thuật. Sử dụng huyết tương chống đông bằng Li-heparin. Để bệnh phẩm, chuẩn, control ở nhiệt độ phòng ($20-25^{\circ}\text{C}$) và lắc đều trước khi tiến hành xét nghiệm.

Định lượng cholesterol toàn phần:

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

Cholesterol esterase

Cholesterol esters $\longrightarrow$ Cholesterol + acid béo tự do

Cholesterol oxidase

Cholesterol + O_2 $\longrightarrow$ 4 Cholesten-3-one + H_2O_2

POD

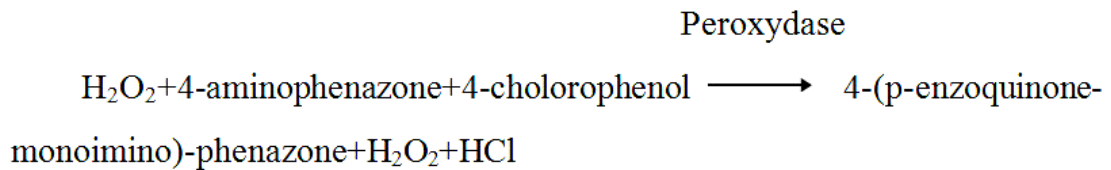
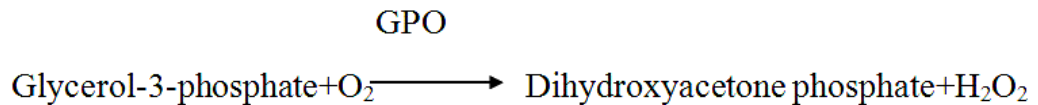
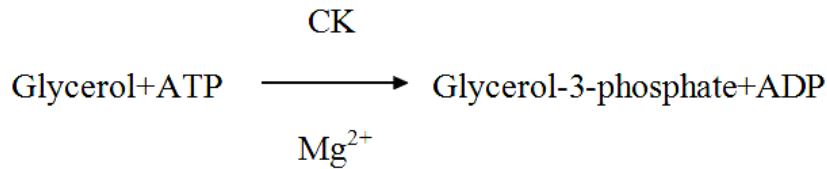
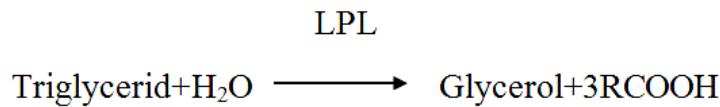
$2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{phenol} + 4 \text{ Amino antipyrin} \longrightarrow \text{Quinoneimin} + 4 \text{ H}_2\text{O}$

Bệnh nhân được xếp vào nhóm TC cao khi $\text{TC} \geq 5\text{mmol/l}$ theo PSLD/PoLA [128].

Bệnh nhân được xếp vào nhóm TC bình thường khi $\text{TC} < 5\text{mmol/l}$

Định lượng triglyceride:

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



LPL: Lipoprotein lipase

GK: Glycerol kinase

GPO: Glycerol phosphate oxidase

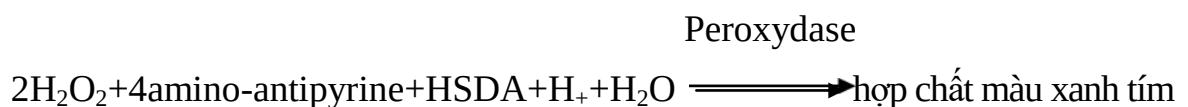
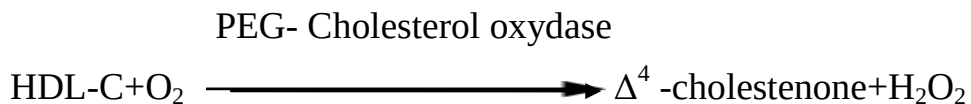
Chất 4-(p-enzoquinone-monoimino)-phenazone có màu đỏ và được đo bằng máy quang phổ ở bước sóng 500 nm [2].

Bệnh nhân được xếp vào nhóm TG cao khi $\text{TG} \geq 1,7 \text{ mmol/L}$ theo PSLD/PoLA [128].

Bệnh nhân được xếp vào nhóm TG bình thường khi $\text{TG} < 1,7 \text{ mmol/L}$

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.

Bệnh nhân được xếp vào nhóm HDL-C bình thường khi HDL-C ≥ 1 mmol/l đối với nam giới và $\geq 1,2$ mmol/L đối với nữ giới [128].

Bệnh nhân được xếp vào nhóm HDL-C thấp khi HDL-C < 1 mmol/l đối với nam giới và $< 1,2$ mmol/L đối với nữ giới theo PSLD/PoLA [128].

Định lượng LDL-cholessterol:

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

Detergent

LDL-C esters + H₂O $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ Cholesterol + acid béo tự do

Cholesterol esterase

cholesterol oxidase

LDL-C + O₂ $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ Δ^4 -cholestenone + H₂O₂

peroxidase

2 H₂O₂ + 4amino-antipyrine + HSDA + H₊ + H₂O $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ hợp chất màu xanh tím

Bệnh nhân được xếp vào nhóm LDL-C cao khi LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l theo PSLD/PoLA [128].

Bệnh nhân được xếp vào nhóm LDL-C bình thường khi LDL-C $< 1,4$ mmol/l

Tỷ TC/HDL

Tỷ TC/HDL được tính bằng tỷ lệ cholesterol toàn phần/ HDL-cholesterol

Bệnh nhân được xếp vào nhóm TC/HDL cao khi TC/HDL > 5 theo nghiên cứu của Susanna Calling [25].

Bệnh nhân được xếp vào nhóm TC/HDL bình thường khi TC/HDL ≤ 5 .

Xét nghiệm các chỉ số lipid được tiến hành trên hệ thống máy hóa sinh miễn dịch tự động.

2.3.3.4. Insulin máu đói

Lấy bệnh phẩm: + Huyết tương chống đông Liheparin.

+ Tính ổn định của mẫu: 24 giờ/ nhiệt độ 2-8°C.

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. Dùng dòng điện một chiều 2 volt tác động vào nhằm kích thích quang và cường độ tín hiệu ánh sáng phát ra có thể đo được bằng bộ phận nhận quang. Kết quả được tính toán dựa vào đường cong chuẩn thu được bằng cách hai điểm và đường cong gốc được cung cấp từ nhà sản xuất. Nồng độ insulin tỷ lệ thuận với cường độ ánh sáng thu được [2].

- Dùng chỉ số I_0 để phản ánh nồng độ insulin máu đói, đơn vị biểu thị: $\mu\text{IU/mL}$.

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

- Bệnh nhân xếp vào nhóm insulin máu đói bình thường khi insulin máu đói nằm trong phạm vi 2,6 – 24,9 $\mu\text{IU/mL}$.

- Bệnh nhân xếp vào nhóm insulin máu đói bất thường khi insulin máu đói nằm ngoài phạm vi 2,6 – 24,9 $\mu\text{IU/mL}$.

Xét nghiệm insulin máu đói được tiến hành trên hệ thống máy hóa sinh miễn dịch tự động.

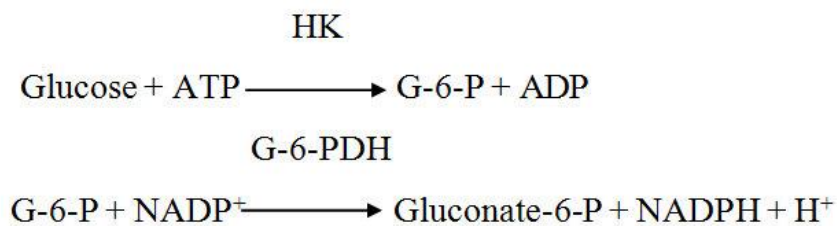
2.3.3.5. *Glucose máu đói*

Lấy bệnh phẩm: Lấy đúng kỹ thuật vào ống có chất chống tiêu đường NaF. Ly tâm trước khi tiến hành kỹ thuật. Sử dụng huyết tương, Bảo quản ở 15-25°C trong vòng 8 giờ.

Để bệnh phẩm, chuẩn, control ở nhiệt độ phòng (20-25°C) và lắc đều trước khi tiến hành xét nghiệm.

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].



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

- Xét nghiệm được thực hiện trên hệ thống máy hóa sinh miễn dịch tự động.

- Điểm cắt được lựa chọn dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán Glucose máu đói ở bệnh nhân đái tháo đường của ADA 2020: $\text{Go} < 7\text{mmol/l}$ [8].

- Bệnh nhân được phân thành 2 nhóm, nhóm có $\text{Go} < 7\text{mmol/l}$ và nhóm có $\text{Go} \geq 7\text{mmol/l}$.

Xét nghiệm glucose huyết tương được tiến hành trên hệ thống máy hóa sinh miễn dịch tự động.

2.3.3.6. Định lượng HbA1c

Lấy bệnh phẩm: Lấy khoảng 2 mL máu toàn phần vào ống có chất chống đông EDTA .

- Bảo quản máu để làm xét nghiệm đơn giản và được lâu (ở nhiệt độ 2-8°C có thể bảo quản được một tuần).

Phương pháp đo: Dựa trên nguyên lý sắc ký lỏng áp lực cao.

Nguyên lý kỹ thuật: Gồm- Pha tĩnh: là chất rắn.

- Pha động là chất lỏng di chuyển dưới tác động của áp suất cao.

- Mẫu phân tích: Được hòa tan trong pha động Dựa vào ái lực khác nhau giữa các chất cần xác định với pha tĩnh và pha động mà chúng được tách nhau ra nhờ thay đổi độ phân cực của dung môi pha động cùng với cột tách thích hợp việc định lượng được thực hiện nhờ phương pháp ngoại chuẩn (so sánh mẫu với mẫu thêm chuẩn đã biết hàm lượng trong cùng điều kiện phân tích. Đây là phương pháp hữu hiệu trong định lượng các chất hữu cơ có nhiệt phân hủy thấp) [2].

Điểm cắt lựa chọn dựa vào tiêu chuẩn kiểm soát đái tháo đường của ADA 2020: HbA1c < 7%.

Bệnh nhân được phân thành 2 nhóm, nhóm có HbA1c < 7% và nhóm có HbA1c ≥ 7%.

Xét nghiệm HbA1c được tiến hành trên hệ thống máy hóa sinh miễn dịch tự động.

2.3.3.7. Đánh giá kháng insulin bằng chỉ số HOMA-IR

+ $HOMA-IR = GxI/22,5$

+ Điểm cắt tới hạn: $HOMA-IR \leq 3,04$ theo nghiên cứu của Sihoon Lee [77].

+ Bệnh nhân được xếp vào nhóm kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR khi $HOMA-IR > 3,04$

+ Bệnh nhân được xếp vào nhóm không kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR khi $HOMA-IR \leq 3,04$

2.3.3.8. *Đánh giá chức năng tế bào beta tụy bằng chỉ số HOMA-%B*

- + $HOMA\text{-}\%B = 20 \times I_o (\mu U/ml) / (G_o (mmol/l) - 3,5)$
- + Điểm cắt lựa chọn: $HOMA\text{-}\%B > 48,9\%$ theo nghiên cứu của Elsafty [47].
- + Bệnh nhân được xếp vào nhóm $HOMA\text{-}\%B$ cao khi $HOMA\text{-}\%B > 48,9\%$.
- + Bệnh nhân được xếp vào nhóm $HOMA\text{-}\%B$ thấp khi $HOMA\text{-}\%B \leq 48,9\%$.

2.3.3.9. *Mức lọc cầu thận ước tính eGFR*

Định lượng creatinin

Lấy bệnh phẩm: Bệnh phẩm phải được lấy đúng kỹ thuật vào ống tiêu chuẩn. Ly tâm trước khi tiến hành kỹ thuật. Sử dụng huyết tương chống đông bằng EDTA, heparin. Bảo quản ở $2-8^{\circ}C$ trong vòng 7 ngày, ở $-20^{\circ}C$ được 3 tháng. Rã đông một lần.

Đề bệnh phẩm, chuẩn, control ở nhiệt độ phòng ($20-25^{\circ}C$) và lắc đều trước khi tiến hành xét nghiệm.

Nguyên lý kỹ thuật:

Creatinin máu được định lượng theo phương pháp Jaffe (đo điểm đầu và cuối)

Alkaline pH

Creatinin + acid pyric $\longrightarrow$ phức hợp vàng cam

Bệnh nhân được xếp vào creatinin bình thường theo Bộ Y tế Việt Nam.

Nam: $62-106 \mu mol/L$

Nữ: $44-88 \mu mol/L$

Trẻ em: $15-77 \mu mol/L$ [2].

Bệnh nhân được xếp vào nhóm creatinin bất thường khi creatinin nằm ngoài khoảng tham chiếu bình thường.

Xét nghiệm định lượng creatinin được tiến hành trên hệ thống máy hóa sinh miễn dịch tự động.

Tính mức lọc cầu thận ước tính

Mức lọc cầu thận tính theo công thức CKD-EPI 2009 [70].

	Scr mg/dl	
Nữ	≤0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ da đen}]$
Nữ	>0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ da đen}]$
Nam	≤0.9	$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ da đen}]$
Nam	>0.9	$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ da đen}]$

Bảng 2.3. Các giai đoạn bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 [70].

Giai đoạn	GFR (ml/phút/1,73 m ²)	Mô tả
G1	≥ 90	Bình thường hoặc cao
G2	60–89	Giảm nhẹ
G3a	45–59	Giảm nhẹ đến trung bình
G3b	30–44	Giảm trung bình đến nặng
G4	15–29	Giảm nặng
G5	< 15	Suy thận

2.3.3.10. Định lượng ure máu

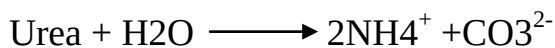
Lấy bệnh phẩm: Bệnh phẩm phải được lấy đúng kỹ thuật vào ống tiêu chuẩn. Ly tâm trước khi tiến hành kỹ thuật. Sử dụng huyết tương chống đông bằng EDT, heparin. Bảo quản ở 2-8°C trong vòng 7 ngày, ở -20°C được 3 tháng. Rã đông một lần.

Để bệnh phẩm, chuẩn, control ở nhiệt độ phòng (20-25°C) và lắc đều trước khi tiến hành xét nghiệm.

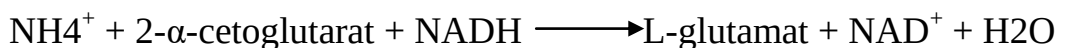
Nguyên lý kỹ thuật:

Ure máu được định lượng theo phương pháp động học:

Urease



GLDH



Giá trị tham chiếu: 1,7- 8,3 mmol/L theo Bộ Y tế Việt Nam [2].

2.3.3.11. Định lượng albumin niệu

Lấy bệnh phẩm: Nước tiểu, bảo quản ở 2 - 8°C, ổn định trong vòng 7 ngày; bảo quản ở 25 - 30°C, ổn định trong vòng 2 ngày.

Nguyên lý kỹ thuật: Miể dịch đo độ đục: Albumin niệu phản ứng đặc hiệu với kháng thể kháng albumin niệu tạo hợp chất không tan làm đục môi trường. Mật độ quang của môi trường phản ứng tỷ lệ với nồng độ albumin niệu trong mẫu bệnh phẩm [2].

Dấu chứng tổn thương thận : sử dụng điểm cắt albumin niệu bất kỳ > 20mg/l theo nghiên cứu của Nikolai C. Hodel (2021) [58].

Xét nghiệm định lượng albumin niệu được tiến hành trên hệ thống máy hóa sinh miễn dịch tự động.

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 22.0

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

- Các biến số định lượng không tuân theo quy luật chuẩn phân phối 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 xem 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 chuẩn.

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

- Dùng phép kiểm thống kê Chi bình phương 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:

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

- + 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% – 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.

Bảng 2.4. Giá trị chẩn đoán của đường cong ROC [146]

Diện tích dưới đường cong AUC	Giá trị chẩn đoán
> 0.9	Rất tốt
> 0,7 – 0,8	Tốt
> 0,6 – 0,7	Trung bình
> 0,5 - 0,6	Kém
0,5	Không giá trị

- 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 .

Kiểm định sự phù hợp mô hình bằng likelihood ratio test, xem xét có trên 2 biến độc lập, likelihood ratio có công thức như sau:

$$-2*\ln(\text{likelihood ratio}) = -2*\ln(L_{\text{Subset}}/L_{\text{Full}}) = -2*[\ln(L_{\text{Subset}}) - \ln(L_{\text{Full}})]$$

- Không 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 khoa Hóa sinh Bệnh viện Trung ương Huế và khoa Xét nghiệm bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

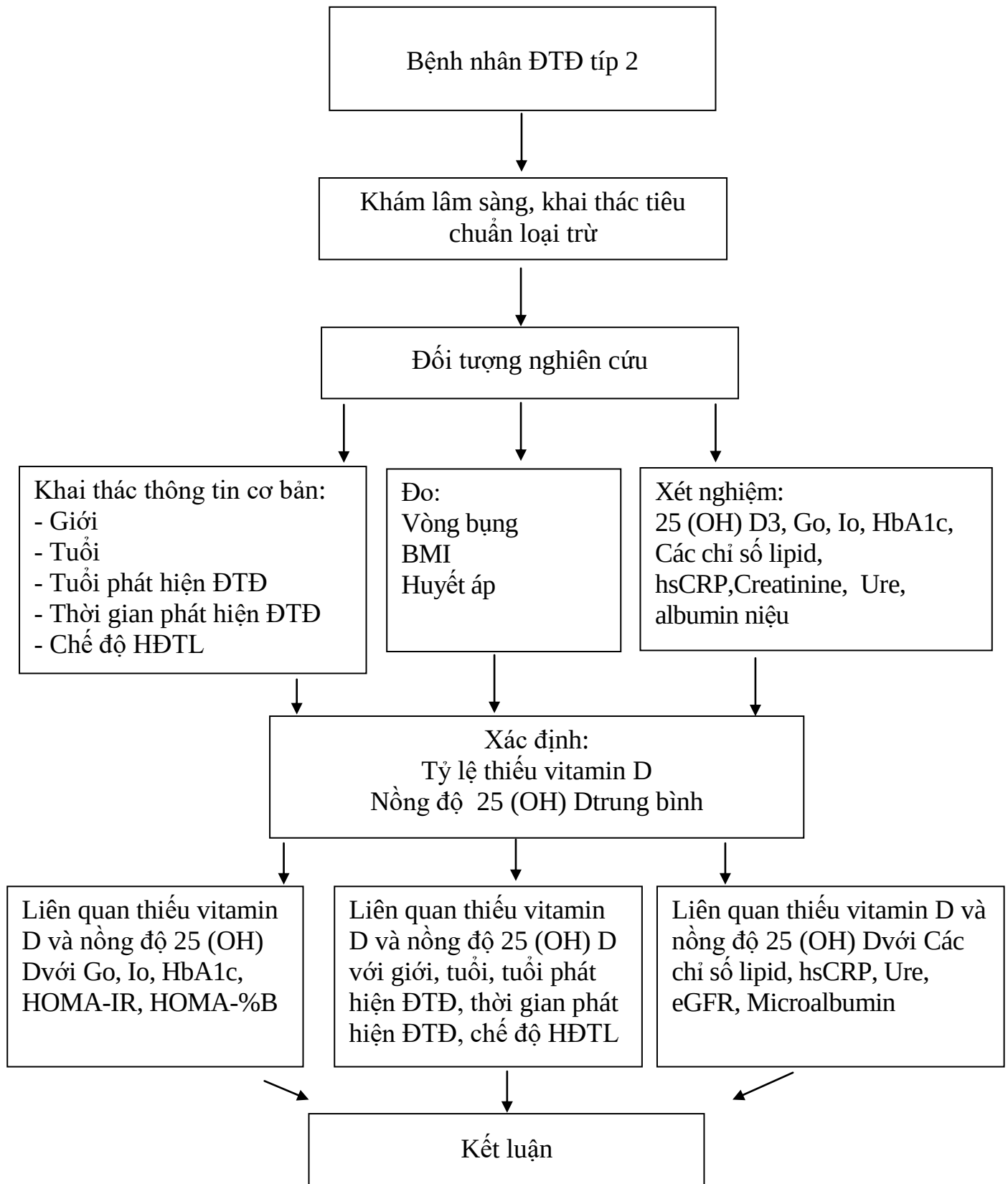
2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Chúng tôi tiến hành nghiên cứu khi được sự đồng ý của Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế và Bệnh viện Trường đại học Y dược Huế, 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 , hsCRP; albumin niệu 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.

2.6. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 214 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 của chúng tôi trong khoảng thời gian từ Tháng 8 năm 2020 đến tháng 7 năm 2021 có kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới, tuổi phát hiện bệnh và thời gian phát hiện bệnh

*Bảng 3.1 Đặc điểm về tuổi, giới, tuổi phát hiện bệnh
và thời gian phát hiện bệnh*

Đặc điểm mẫu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi (năm)	TB ± ĐLC; (min-max): 68,84 ± 12,59 (36-96)	
34-59	51	23,83
60-69	63	29,44
70-79	43	20,09
≥ 80	57	26,64
Giới tính		
Nam	79	36,9
Nữ	135	63,1
Thời gian phát hiện ĐTĐ (năm)	TB ± ĐLC; (min-max): 8,59 ± 6,64 (1-40)	
≤ 10	147	68,7
> 10	67	31,3
Tuổi phát hiện ĐTĐ (năm)	TB ± ĐLC; (min-max): 60,24 ± 12,85 (33-95)	
< 50	48	22,4
50-59	50	23,4
60-69	65	30,4
≥ 70	51	23,8

Bệnh nhân nữ chiếm đa số với 135 bệnh nhân (63,1%).

Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 60-69 tuổi với 29% số bệnh nhân.

Hơn 2/3 số bệnh nhân có thời gian phát hiện đái tháo đường từ 10 năm trở lại (67,8%).

Số bệnh nhân phát hiện đái tháo đường tại thời điểm dưới 50 tuổi chiếm thiểu số với 22,4%, bệnh nhân phát hiện ĐTĐ từ 60 - 69 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 30,4%.

3.1.2. Đặc điểm nhân trắc học

Bảng 3.2. Đặc điểm nhân trắc học

Đặc điểm mẫu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
BMI (Kg/m^2)	68,84 $\pm$ 12,59 (36-96)	
< 18,5	7	3,27
18-5- < 23,0	105	49,07
23- < 25	43	20,09
≥ 25	59	27,57
Vòng bụng (cm)		
Béo bụng	134	62,6
Không béo bụng	80	37,4

Về chỉ số BMI: Gần một nửa số bệnh nhân đái tháo đường tham gia nghiên cứu bị thừa cân béo phì (47,66%) trong đó có 27,57% bệnh nhân béo phì và 20,09% bệnh nhân có thừa cân.

Về chỉ số vòng bụng: bệnh nhân béo bụng chiếm đa số (62,6 %).

3.1.3. Thói quen hoạt động thể lực và phác đồ điều trị

Bảng 3.3. Thói quen hoạt động thể lực và phác đồ điều trị

Đặc điểm mẫu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
HĐTL		
Tốt	163	76,2
Không tốt	51	23,8
Điều trị		
Thuốc uống đơn thuần	164	76,6
Insulin	50	23,4

Về HĐTL: Đa số bệnh nhân bệnh nhân tham gia nghiên cứu có chế độ HĐTL tốt

Về điều trị: hơn 3/4 bệnh nhân nghiên cứu đang điều trị bằng thuốc uống đơn thuần và chưa điều trị với insulin.

3.1.4. Tăng huyết áp

Bảng 3.4. Tỷ lệ có tăng huyết áp ở nhóm nghiên cứu

Tăng huyết áp	Số lượng (n = 214)	Tỷ lệ (%)
Có	154	72,0
Không	60	28,0

Tỷ lệ bệnh nhân mắc tăng huyết áp chiếm 72% tổng số bệnh nhân.

3.1.5. Bệnh thận mạn

Bảng 3.5. Các giai đoạn bệnh thận mạn ở nhóm nghiên cứu

Giai đoạn CKD	Số lượng (n=214)	Tỷ lệ (%)
G1	82	38,3
G2	105	49,1
G3a	23	10,7
G3b	3	1,4
G4	1	0,5
G5	0	0

Số bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 2 chiếm đa số, chỉ có 1 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 4 và không có bệnh nhân nào mắc bệnh thận mạn giai đoạn 5.

3.2. NỒNG ĐỘ 25 (OH) D VÀ TỶ LỆ THIẾU VITAMIN D Ở NHÓM NGHIÊN CỨU VÀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 CÓ THIẾU VITAMIN D

3.2.1. Nồng độ 25 (OH) D và tỷ lệ thiếu vitamin D chung nhóm nghiên cứu

Bảng 3.6. Nồng độ 25 (OH) D trung bình của nhóm nghiên cứu

		n	25 (OH) D TB (ng/ml)	P
Toàn bộ bệnh nhân		214	28,74 ± 7,39	
Giới tính	Nam	79	30,51 ± 7,60	0,007
	Nữ	135	27,71 ± 7,09	

Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân nữ thấp hơn rất có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân nam

Bảng 3.7. Nồng độ 25 (OH) D trung bình theo tuổi

	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	Mean diff. (95%CI)	p
Nhóm tuổi (năm)	34-59	51	28,94 ± 6,77	ref	
	60-69	63	28,38 ± 7,94	-055 (-3,29-2,18)	0,692
	70-79	43	30,44 ± 6,90	1,50 (-1,51-4,52)	0,326
	≥ 80	57	27,69 ± 7,60	-1,25 (-4,05-1,56)	0,381

Không có khác biệt về nồng độ 25 (OH) D trung bình giữa các nhóm tuổi bệnh nhân

Bảng 3.8. Nồng độ 25 (OH) D trung bình theo thời gian phát hiện đái tháo đường

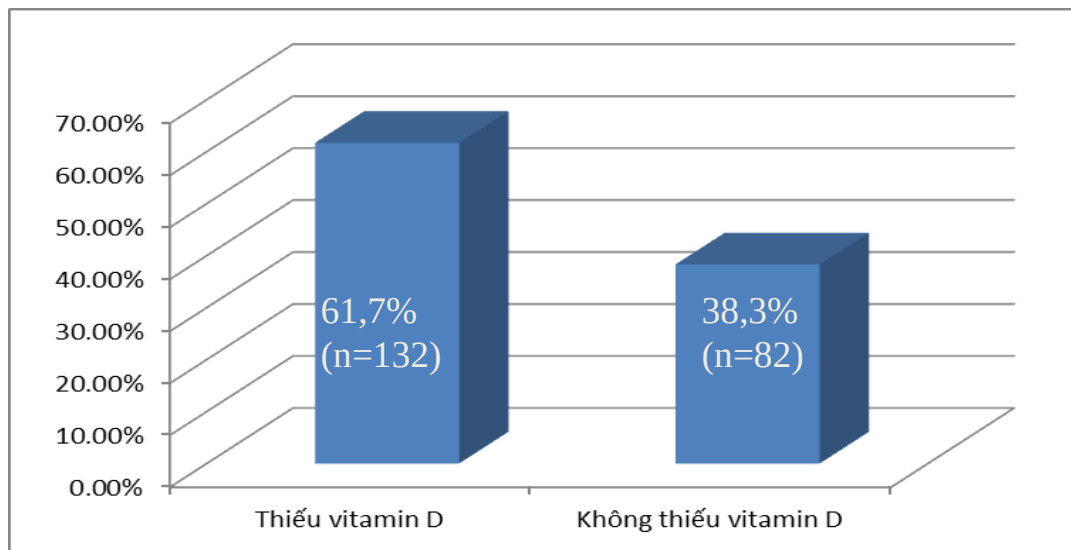
	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	Mean diff. (95%CI)	p
Thời gian phát hiện ĐTD (năm)	≤ 10	147	29,54 ± 7,55	ref	
	> 10	67	26,99 ± 6,76	-2,55 (-4,68 - -0,43)	0,019

Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân phát hiện ĐTD > 10 năm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân phát hiện ĐTD ≤ 10 năm

Bảng 3.9. Nồng độ 25 (OH) D trung bình theo tuổi phát hiện đái tháo đường

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	Mean diff. (95%CI)	p
Tuổi phát hiện ĐTD (năm)	< 50	48	26,56 ± 6,24	ref	
	50-59	50	30,40 ± 8,05	3,83 (0,92 – 6,76)	0,010
	60-69	65	28,95 ± 6,93	2,39 (0,35 – 5,14)	0,087
	≥ 70	51	28,91 ± 7,97	2,34(-0,55 – 5,25)	0,113

Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân phát hiện ĐTD trong độ tuổi 50-59 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân phát hiện ĐTD < 50 tuổi



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm nghiên cứu

Tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường thiếu vitamin D chiếm đa số với 61,7%

Bảng 3.10. Tỷ lệ thiếu vitamin D theo giới

Giới tính \ Vitamin D	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
Nam	41	51,9	38	48,1	79	0,024
Nữ	91	67,4	44	32,6	135	

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân nữ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân nam

Bảng 3.11. Tỷ lệ thiếu vitamin D theo tuổi

Đặc điểm \ Vitamin D	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
Nhóm tuổi (năm)	69,37 ± 12,95		67,65 ± 11,82			0,329
34-59	31	60,8	20	39,2	51	0,136
60-69	39	61,9	24	38,1	63	
70-79	21	48,8	22	51,2	43	
≥ 80	41	71,9	16	28,1	57	

Không có khác biệt về tỷ lệ thiếu vitamin D giữa các nhóm tuổi bệnh nhân

Bảng 3.12. Tỷ lệ thiếu vitamin D theo thời gian phát hiện đái tháo đường

Vitamin D Đặc điểm	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
Thời gian phát hiện ĐTĐ (năm)	7,5 (4-15)		6 (3-10)			0,011
≤ 10	81	55,1	66	44,9	147	0,003
> 10	51	76,1	16	23,9	67	

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân phát hiện ĐTĐ > 10 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân phát hiện ĐTĐ ≤ 10 năm

Trung vị thời gian phát hiện ĐTĐ ở bệnh nhân thiếu vitamin D cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không thiếu vitamin D

Bảng 3.13. Tỷ lệ thiếu vitamin D theo tuổi phát hiện đái tháo đường

Vitamin D Đặc điểm	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
Tuổi phát hiện ĐTĐ (năm)	59,78 $\pm$ 13,45		60,66 $\pm$ 11,68			0,626
< 50	35	72,9	13	27,1	48	0,199
50-59	26	52,0	24	48,0	50	
60-69	39	60,0	26	40,0	65	
≥ 70	32	61,7	19	37,3	51	

Không có khác biệt về tỷ lệ thiếu vitamin D giữa các nhóm tuổi phát hiện đái tháo đường

3.2.2. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có thiếu vitamin D

Bảng 3.14. Một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Đặc điểm lâm sàng	Thiếu vitamin D	Không thiếu vitamin D	Toàn nhóm nghiên cứu	p
Nữ giới (%)	68,9%	53,7%	63,1%	0,029
Thừa cân béo phì (%)	60,6%	26,8%	47,7%	<0,001
Béo bụng (%)	72%	47,6%	62,6%	<0,001
Tăng huyết áp (%)	75%	67,1%	72%	0,209
Điều trị insulin (%)	28%	15,9%	23,4%	0,041
Hoạt động thể lực không tốt (%)	28%	17,1%	23,8%	0,067
Thời gian phát hiện ĐTĐ > 10 năm (%)	38,6%	19,5%	31,3%	0,003
Bệnh thận mạn giai đoạn 3a trở lên (%)	12,9%	12,2%	12,6%	0,884

Tỷ lệ bệnh nhân nữ, TCBP, béo bụng, điều trị insulin và phát hiện ĐTĐ > 10 năm ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D cao hơn bệnh nhân không thiếu vitamin D đồng thời cao hơn tỷ lệ chung trên toàn nhóm nghiên cứu, $p < 0,05$

Bảng 3.15. Một số đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Đặc điểm cận lâm sàng	Thiếu vitamin D	Không thiếu vitamin D	Toàn nhóm nghiên cứu	p
$Go \geq 7\text{mmol/l}$ (%)	72,7%	54,9%	65,9%	0,007
$HbA1C \geq 7\%$ (%)	63,6%	52,4%	59,3%	0,105
TC cao (%)	43,9%	19,5%	34,6%	<0,001
TG cao (%)	58,3%	47,6%	54,2%	0,124
LDL cao (%)	62,1%	59,8%	61,2%	0,730
HDL thấp (%)	54,5%	48,8%	52,3%	0,412
Albumin niệu > 20mg/l (%)	53%	61%	56,1%	0.255

Tỷ lệ bệnh nhân có $Go > 7\text{mmol/l}$; TC máu cao ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D cao hơn bệnh nhân không thiếu vitamin D đồng thời cao hơn tỷ lệ chung trên toàn nhóm nghiên cứu, $p < 0,05$

3.3. LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ 25 (OH) D VÀ TÌNH TRẠNG THIẾU VITAMIN D VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

3.3.1. Một số yếu tố liên quan, tương quan nồng độ 25 (OH) D với tình trạng thiếu vitamin D

3.3.1.1. Các yếu tố liên quan với nồng độ 25 (OH) D và tình trạng thiếu vitamin D

Bảng 3.16. Liên quan giữa BMI, vòng bụng với tình trạng thiếu vitamin D

Đặc điểm \ Vitamin D (ng/ml)	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$	1	14,3	6	85,7	7	$< 0,001$
BMI $18,5 - < 23,0 \text{ kg/m}^2$	51	48,6	54	51,4	105	
BMI $23 - < 25 \text{ kg/m}^2$	38	88,4	5	11,6	43	
BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	42	71,2	17	28,8	59	
Béo bụng	95	70,9	39	29,1	134	$< 0,001$
Không béo bụng	37	46,2	43	53,8	80	

Với chỉ số BMI: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có BMI $< 18,5$; $18,5 - < 23$, $23 - 25$ và ≥ 25 .

Với chỉ số vòng bụng: Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân béo bụng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không béo bụng.

Bảng 3.17. Liên quan giữa BMI, vòng bụng với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	Mean diff. (95%CI)	P
Nhóm BMI (kg/m ²)	< 23,0	112	30,79 ± 7,59	Ref	< 0,001
	≥ 23,0	102	26,49 ± 6,49	-4,31 (-6,21 - -2,39)	
Béo bụng	Không	80	31,25 ± 7,94	ref	< 0,001
	Có	134	27,25 ± 6,63	-4,01 (-6,00 – 2,01)	

Bệnh nhân không TCBP có nồng độ 25 (OH) D trung bình cao hơn so với bệnh nhân TCBP, khác biệt rất có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân béo bụng thấp hơn so với bệnh nhân không béo bụng, kết quả rất có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.18. Liên quan giữa các chỉ số lipid với tình trạng thiếu vitamin D

Vitamin D(ng/ml) Đặc điểm	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng n = 214	P
	n	%	n	%		
TC bình thường	74	52,9	66	47,1	140	< 0,001
TC cao	58	78,4	16	21,6	74	
TG bình thường	55	56,1	43	43,9	98	0,124
TG cao	77	66,4	39	33,6	116	
HDL-C bình thường	60	58,8	42	41,2	102	0,412
HDL-C thấp	72	64,3	40	35,7	112	
LDL-C bình thường	50	60,2	33	39,8	83	0,730
LDL-C cao	82	62,6	49	37,4	131	
TC/HDL bình thường	95	58,6	67	41,4	162	0,106
TC/HDL cao	37	71,2	15	28,8	52	

Bệnh nhân ở nhóm có TC cao có tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn bệnh nhân ở nhóm có TC thấp; $p < 0,05$.

Bảng 3.19. Liên quan giữa các chỉ số lipid với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	Mean diff. (95%CI)	p
TC	Bình thường	140	29,80 ± 7,51	ref	
	Cao	74	26,74 ± 6,78	-3,07 (-5,12 - - 1,01)	0,004
TG	Bình thường	98	29,99 ± 7,48	ref	
	Cao	116	27,69 ± 7,18	-2,30 (-4,28 - -0,32)	0,023
HDL-C	Bình thường	102	29,64 ± 7,70	ref	
	Thấp	112	27,92 ± 7,03	-1,72 (-3,70 - 0,27)	0,089
LDL-C	Bình thường	83	26,71 ± 6,88	ref	
	Cao	131	28,66 ± 7,09	0,21 (-1,84 - 2,26)	0,842
TC/HDL	Bình thường	162	29,43 ± 7,64	ref	
	Cao	52	26,60 ± 6,15	-2,83 (-5,13 - -0,54)	0,016

Bệnh nhân có TC cao có nồng độ 25 (OH) D trung bình thấp hơn so với bệnh nhân có TC bình thường, kết quả rất có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ 25 (OH) D ở bệnh nhân có chỉ số TG cao cũng thấp hơn bệnh nhân có chỉ số TG bình thường với $p=0,023$.

Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có tỷ TC/HDL cao thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân có tỷ TC/HDL trong ngưỡng giới hạn bình thường.

Bảng 3.20. Liên quan hsCRP với tình trạng thiếu vitamin D

Vitamin D hsCRP(mg/l)	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
≤ 3	93	57,8	68	42,2	161	0,04
> 3	39	73,6	14	26,4	53	
Tổng	132	61,7	82	38,3	214	

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có hsCRP ≤ 3 mg/l là thấp hơn so với bệnh nhân có hsCRP > 3mg/l, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p= 0,04$.

Bảng 3.21. Liên quan hsCRP với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	Mean diff. (95%CI)	p
hsCRP (mg/l)	≤ 3	161	29,44 $\pm$ 7,38	Ref	0,016
	> 3	53	26,63 $\pm$ 7,08	-2,78 (-5,10 – 0,47)	

Bệnh nhân ở nhóm có hsCRP ≤ 3 mg/l thì có nồng độ 25 (OH) D cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có hsCRP > 3 mg/l.

Bảng 3.22. Liên quan nồng độ insulin, glucose máu đói và HbA1c với tình trạng thiếu vitamin D

Vitamin D Đặc điểm	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
Io bình thường*	64	55,7	51	44,3	115	0,366
Io bất thường*	31	63,3	18	36,7	49	
Go < 7 mmol/l	36	49,3	37	50,7	73	0,007
Go ≥ 7 mmol/l	96	68,1	45	31,9	141	
HbA1c $< 7\%$	48	55,2	39	44,8	87	0,105
HbA1c $\geq 7\%$	84	66,1	43	33,9	127	

**)*: Nhóm bệnh nhân không điều trị với insulin

Ở bệnh nhân có Go < 7 mmol/l tỷ lệ thiếu vitamin D thấp hơn có ý nghĩa thống kê với bệnh nhân có Go ≥ 7 mmol/l.

Bảng 3.23. Liên quan nồng độ insulin, glucose máu đói và HbA1c với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	Mean diff.(95%CI)	p
Io *	Bình thường	115	29,81 ± 7,75	Ref	0,522
	Bất thường	49	28,97 ± 7,76	0,85 (-1,76 – 3,46)	
Go (mmol/l)	< 7	73	30,74 ± 8,59	ref	0,004
	≥ 7	141	27,71 ± 6,48	-3,02 (-5,09 - -0,96)	
HbA1c (%)	< 7	87	30,54 ± 7,59	ref	0,003
	≥ 7	127	27,51 ± 7,02	-3,03 (-5,02- -1,04)	

** Phân tích riêng ở nhóm bệnh nhân không điều trị bằng insulin*

Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có Go < 7mmol/l cao hơn nhóm bệnh nhân có Go ≥ 7mmol/l với khác biệt rất có ý nghĩa thống kê p=0,004.

Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có HbA1c ≥ 7% thấp hơn bệnh nhân có HbA1c < 7%; khác biệt rất có ý nghĩa thống kê p=0,003.

Bảng 3.24. Liên quan HOMA-IR, HOMA-%B với tình trạng thiếu vitamin D

Vitamin D Đặc điểm	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
HOMA-IR kháng insulin	29	46	34	54	63	0,022
HOMA-IR không kháng insulin	66	65,3	35	34,7	101	
HOMA-%B cao	52	59,1	36	40,9	88	0,745
HOMA-%B thấp	43	56,6	33	43,4	76	

** Phân tích trên bệnh nhân không điều trị bằng insulin*

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR cũng cao hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.25. Liên quan HOMA-IR, HOMA-%B với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	Mean diff.(95%CI)	p
HOMA-IR	Kháng insulin	63	31,37 ±6,61	ref	0,017
	Không kháng insulin	101	28,43 ±6,61	-3,64 (-5,61- -0,53)	
HOMA-%B	Cao	88	29,63 ±6,61	ref	0,90
	Thấp	76	29,48 ±6,61	-0.15(-2,25 - 2,55)	

Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR thấp hơn nhóm còn lại, với trị số p có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.26. Liên quan chỉ số chức năng thận với tình trạng thiếu vitamin D

Vitamin D Đặc điểm	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
CKD <u>gđ</u> 1- 2	115	61,5	72	38,5	187	0,884
CKD <u>gđ</u> 3a trở lên	17	63	10	37	27	
Albumin niệu ≤ 20 mg/l	62	66,0	32	34,0	94	0,255
Albumin niệu > 20 mg/l	70	58,3	50	41,7	120	

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở các nhóm có albumin niệu > 20 mg/l và nhóm có eGFR giai đoạn 3a trở lên không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại.

Bảng 3.27. Liên quan chỉ số chức năng thận với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	Meandiff. (95%CI)	p
eGFR	CKD gđ 1- 2	82	28,84 ± 7,35	ref	0,604
	CKD gđ 3a trở lên	132	28,06 ± 7,75	1,52 (-2,21 – 3,80)	
Albumin niệu	≤ 20	94	28,33 ± 7,15	ref	0,467
	> 20	120	29,07 ± 7,59	0,74 (-1,27 -2,75)	

Nồng độ 25 (OH) D trung bình giữa bệnh nhân có bệnh thận mạn giai đoạn 3a trở lên và bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1-2, và giữa bệnh nhân có albumin niệu ≤ 20 và lớn hơn 20 cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.28. Liên quan tăng huyết áp với tình trạng thiếu vitamin D

Vitamin D Đặc điểm	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
Tăng huyết áp						0,209
Có	99	64,3	55	35,7	154	
Không	33	55,0	27	45,0	60	

Đối với tăng huyết áp: tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có tăng huyết áp và không kèm tăng huyết áp không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.29. Liên quan tăng huyết áp với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	SD	Mean diff. (95%CI)	p
Tăng huyết áp	Có	154	28,43	7,22	ref	
	Không	60	29,54	7,83	1,10 (-1,11-3,32)	0,328

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có tăng huyết áp và không tăng huyết áp.

Bảng 3.30. Thói quen hoạt động thể lực và phác đồ điều trị đái tháo đường với tình trạng thiếu vitamin D

Vitamin D Đặc điểm	Thiếu vitamin D		Không thiếu vitamin D		Tổng	p
	n	%	n	%		
HĐTL						0,067
Tốt	95	58,3	68	41,7	163	
Không tốt	37	72,5	14	27,5	51	
Điều trị						0,041
Thuốc uống	95	57,9	69	42,1	164	
Insulin	37	74,0	13	26,0	50	

Đối với chế độ HĐTL: tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có chế độ HĐTL tốt thấp hơn so với bệnh nhân HĐTL không tốt với $p = 0,067$.

Đối với phác đồ điều trị: tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân chỉ điều trị bằng thuốc uống thấp hơn so với bệnh nhân điều trị bằng insulin; $p < 0,05$

Bảng 3.31. Thói quen hoạt động thể lực và phác đồ điều trị đái tháo đường với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D TB (ng/ml)	Mean diff. (95%CI)	p
HĐTL	Tốt	163	29,31 ± 7,63	ref	
	Không tốt	51	26,93 ± 6,29	-2,38 (-4,70 - -0,06)	0,044
Điều trị	Thuốc uống	164	29,56 ± 7,74	Ref	
	Insulin	50	26,06 ± 5,36	-3,50 (-5,80 - -1,18)	0,003

Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân HĐTL tốt cao hơn bệnh nhân HĐTL không tốt, kết quả có ý nghĩa thống kê.

Nhóm bệnh nhân chỉ điều trị bằng thuốc uống hạ đường huyết có nồng độ 25 (OH) D trung cao hơn so với bệnh nhân điều trị insulin, kết quả rất có ý nghĩa thống kê với.

3.3.1.2. Các yếu tố tương quan với nồng độ 25 (OH) D

Bảng 3.32. Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với đặc điểm nhân trắc học

Biến số	Hệ số tương quan r/rho	p
Tuổi (năm)	-0,024	0,725
Tuổi phát hiện ĐTĐ(năm)	0,052	0,448
Thời gian phát hiện ĐTĐ(năm)	-0,120	0,079
BMI (kg/m ²)	-0,176	0,010
Vòng bụng (cm)	-0,045	0,513

Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch rất có ý nghĩa thống kê với BMI tuy nhiên mức độ tương quan yếu.

Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch với thời gian phát hiện ĐTĐ với p=0,079.

Bảng 3.33. Mối tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D và các chỉ số lipid

Biến số	Hệ số tương quan r/rho	p
TC (mmol/l)	-0,186	0,006
TG (mmol/l)	-0,198	0,004
HDL-C (mmol/l)	0,058	0,401
LDL-C (mmol/l)	-0,045	0,510
Tỷ số TC/HDL	-0,176	0,010
Tỷ số LDL/HDL	-0,074	0,279

Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch rất có ý nghĩa thống kê với TC, TG, tỷ TC/HDL tuy nhiên mức độ liên quan yếu.

Bảng 3.34. Mối tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với các thông số liên quan đường huyết và hsCRP

Biến số	Hệ số tương quan r/rho	p
HsCRP (mg/l)	-0,141	0,039
Io (μ IU/mL)	-0,170	0,012
Go (mmol/l)	-0,231	0,001
HbA1c (%)	-0,217	0,001
HOMA-IR*	-0,080	0,309
HOMA-%B*	0,031	0,696

* Phân tích riêng ở nhóm bệnh nhân không dùng insulin

Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với các chỉ số Go; Io; HbA1c;

Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với hsCRP.

Bảng 3.35. Mối tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D và chỉ số chức năng thận

Biến số	Hệ số tương quan r/rho	p
Urê (mmol/l)	-0,001	0,986
eGFR(ml/phút/1,73 m ²)	-0,056	0,417
Albumin niệu (mg/l)	0,076	0,271

Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa 25 (OH) D với các chỉ số chức năng thận như mức lọc cầu thận, albumin niệu và ure.

3.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng lên nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

3.3.2.1. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố ảnh hưởng lên nồng độ 25 (OH) D

Bảng 3.36. Ảnh hưởng của một số yếu tố nhân trắc học và bệnh kèm với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	β^*	KTC 95%		p	VIF
Tuổi	0,003	-0,081	0,087	0,942	1,184
Thời gian phát hiện ĐTĐ	-0,146	-0,296	0,004	0,057	1,061
Giới (Nữ)	-2,520	-4,611	-0,429	0,018	1,090
BMI	-0,482	-0,902	-0,063	0,024	1,686
Vòng bụng	0,049	-0,103	0,200	0,527	1,791
Tăng huyết áp	0,889	-1,402	3,179	0,445	1,133
R ²	0,085 ; p*=0,005				

*) : Hệ số hồi quy; **F test (Anova)

Giới tính, BMI có tác động nghịch chiều có ý nghĩa thống kê đến nồng độ 25 (OH) D .Thời gian mắc đái tháo đường có tác động nghịch chiều với nồng độ 25 (OH) D với p = 0,057.

Không có tác động có ý nghĩa thống kê của các yếu tố tuổi, vòng bụng và tăng huyết áp lên nồng độ 25 (OH) D .

Bảng 3.37 Ảnh hưởng các chỉ số lipid lên nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Hệ số hồi quy	KTC 95%		p	VIF
TG	-1,067	-1,594	-0,540	0,000	1,111
HDL-C	-0,891	-4,086	2,303	0,583	1,191
LDL-C	-0,362	-1,376	0,653	0,483	1,205
Tỷ số LDL/HDL	-0,019	-0,506	0,467	0,937	1,226
R ²	0,075; p*=0,003				

TG tác động nghịch chiều có ý nghĩa thống kê đến nồng độ 25 (OH) D .

Các yếu tố HDL-C, LDL-C, tỷ LDL/HDL không có tác động có ý nghĩa lên nồng độ 25 (OH) D .

Bảng 3.38. Ảnh hưởng của chỉ số HbA1c, Go, HOMA-IR với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Hệ số hồi quy	KTC 95%		p	VIF
HbA1c	-0,553	-1,326	0,220	0,160	1,713
Go	-0,391	-0,788	0,007	0,054	1,713
R ²	0,07; p*=0,001				

Các yếu tố Go, HbA1c không có tác động có ý nghĩa thống kê đến nồng độ 25 (OH) D .

Bảng 3.39. Ảnh hưởng chức năng thận với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Hệ số hồi quy	KTC 95%		p	VIF
Ure	0,124	-0,524	0,772	0,706	1,22
Albumin niệu (> 20mg/l)	0,698	-1,351	2,747	0,672	1,027
eGFR	-0,050	-0,125	0,025	0,192	1,818
bệnh thận mạn giai đoạn 3 trở lên (có)	-2,905	-6,894	1,083	0,153	1,751
R^2	0,015; $p^*=0,539$				

Không có tác động có ý nghĩa thống kê giữa các yếu tố Ure, albumin niệu, eGFR, và bệnh thận mạn lên nồng độ 25 (OH) D .

3.3.2.2. Mô hình đa biến nguy cơ thiếu vitamin D

1. Xây dựng mô hình đa biến.

Tiêu chí chọn biến số độc lập: các biến số có ý nghĩa phân tích trong đơn biến $< 0,2$ được ưu tiên đưa vào mô hình.

Mô hình tiếp cận từng bước với lựa chọn loại bỏ dần, để loại dần các biến độc lập ít có ý nghĩa trong mô hình với $p < 0,1$ được giữ lại.

Các mô hình so sánh giá trị loglikelihood để lựa chọn mô hình tối ưu hơn.

Bảng 3.40. Mô hình đa biến dự báo nguy cơ thiếu vitamin D

Biến số		Mô hình đầy đủ				Mô hình rút gọn			
		OR	KTC 95%		p	OR	KTC 95%		p
Nhóm tuổi	34-59	ref			0,256				
	60-69	1,014	0,397	2,585	0,977				
	70-79	0,603	0,216	1,680	0,333				
	≥ 80	1,700	0,606	4,768	0,313				
Giới tính	Nam	Ref							
	Nữ	2,321	1,079	4,994	0,031	2,062	1,068	3,984	0,031
Thời gian phát hiện ĐTD	≤ 10 năm	Ref							
	> 10 năm	2,161	1,010	4,625	0,047	2,238	1,086	4,609	0,029
BMI	< 23	Ref							
	≥ 23	6,655	2,849	15,543	0,000	4,992	2,546	9,749	0,000
Béo bụng	Không	Ref							
	Béo bụng	0,692	0,298	1,607	0,392				
HĐTL	Tốt	Ref							
	Không tốt	1,449	0,622	3,379	0,390				
Tăng huyết áp	Không	Ref							
	Có	1,622	0,745	3,533	0,223				
TC	Bình thường	Ref							
	Cao	4,387	1,810	10,628	0,001	3,346	1,644	6,810	0,001
TG	Bình thường	Ref							
	Cao	0,974	0,457	2,076	0,945				
TC/HDL	Bình thường	ref							
	Cao	0,558	0,202	1,542	0,261				
HsCRP	≤ 3	Ref							
	> 3	1,387	0,598	3,215	0,446				
Go	< 7mmol/l	Ref							
	≥ mmol/l	2,325	1,099	4,919	0,027	2,285	1,173	4,452	0,015
HbA1c	< 7%	Ref							
	≥ 7%	1,605	0,765	3,368	0,211				

Likelihood-ratio test p=0,5572. Mô hình rút gọn phù hợp.

Trong mô hình đầy đủ, các yếu tố: giới tính nữ, thời gian phát hiện đái tháo đường > 10 năm, BMI ≥ 23 ; nồng độ TC cao; Go ≥ 7 mmol/l làm tăng nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường với p lần lượt là 0,031; 0,047; 0,000; 0,001; 0,027.

Khi đưa vào mô hình rút gọn, trị giá p của các yếu tố nêu trên tại mô hình rút gọn lần lượt là 0,031; 0,029; 0,000; 0,001; 0,015.

Phương trình hồi quy rút gọn:

$\text{Log}(p/(1-p)) = 0,724 \cdot \text{giới tính} + 1,608 \cdot \text{tính chất BMI} + 0,806 \cdot \text{thời gian phát hiện ĐTĐ} + 1,208 \cdot \text{TC} + 0,826 \cdot \text{Go} - 1,741$.

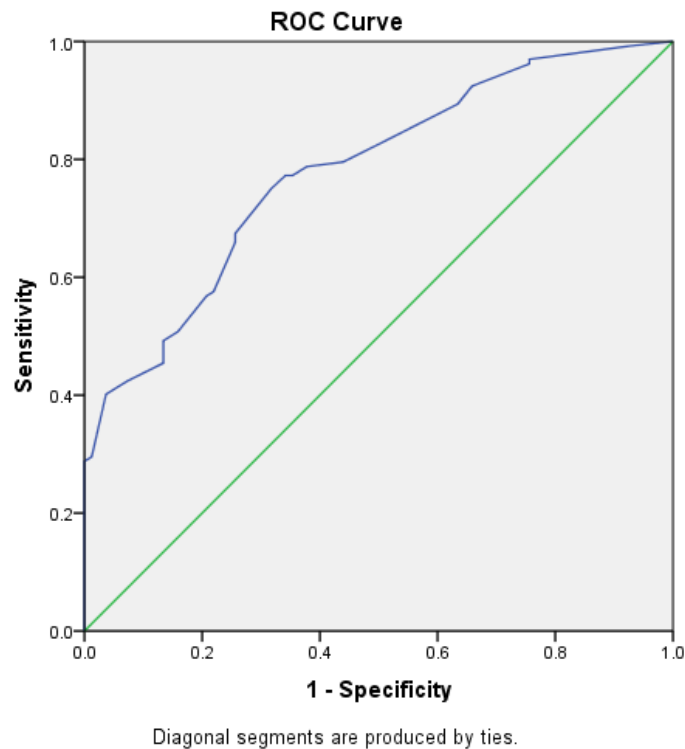
Từ phương trình hồi quy, chúng ta có phương trình mô hình hàm dự báo như sau:

$$p = \frac{e^{(0,724 \cdot \text{giới tính} + 1,608 \cdot \text{Tính chất BMI} + 0,806 \cdot \text{thời gian phát hiện ĐTĐ} + 1,208 \cdot \text{TC} + 0,826 \cdot \text{Go} - 1,741)}}{1 + e^{(0,724 \cdot \text{giới tính} + 1,608 \cdot \text{Tính chất BMI} + 0,806 \cdot \text{thời gian phát hiện ĐTĐ} + 1,208 \cdot \text{TC} + 0,826 \cdot \text{Go} - 1,741)}}$$

Trong đó :

p: Nguy cơ thiếu vitamin D

Các biến số độc lập trong mô hình: Giới tính (nam = 0 và nữ =1); tính chất BMI (< 23 kg/m²=0 và ≥ 23 kg/m²=1); thời gian phát hiện ĐTĐ (≤ 10 năm=0 và > 10 năm=1); TC (Bình thường=0 và tăng =1); Go (< 7 mmol/l=0 và ≥ 7 mmol/l=1).



Biểu đồ 3.2. Đường cong dự báo nguy cơ thiếu vitamin D theo mô hình rút gọn

Bảng 3.41. Độ nhạy, độ đặc hiệu của mô hình dự báo

Phân loại*	Thiếu vitamin D	Không thiếu vitamin D	Tổng
Dương tính	104	31	135
Âm tính	28	51	79
Tổng	132	82	214
Độ nhạy	78,79%		
Độ đặc hiệu	62,20%		
Giá trị dự báo dương tính	77,04%		
Giá trị dự báo Âm tính	64,56%		

*dựa theo mô hình rút gọn.

Mô hình chúng tôi dự báo nguy cơ thiếu vitamin D với độ nhạy là 78,79%, độ đặc hiệu 62,20%; giá trị dự báo dương tính 77,04%; giá trị dự báo âm tính 64,56% với diện tích dưới đường cong = 0,780, mức độ dự báo tốt.

3.3.2.3. Khác biệt các yếu tố ảnh hưởng nguy cơ thiếu vitamin D ở nam và nữ, ở bệnh nhân TCBP và không TCBP

Phân tích các yếu tố liên quan với tình trạng thiếu vitamin D bằng mô hình hồi quy đa biến theo giới

Bảng 3.42. Mô hình hồi quy đa biến các yếu tố liên quan với thiếu vitamin D ở 2 giới

	Nam giới				Nữ giới			
Biến số	OR	KTC 95%		p	OR	KTC 95%		p
BMI								
< 23 kg/m ²	1				1			
≥ 23 kg/m ²	5,435	1,855	15,922	0,002	5,573	2,141	14,510	< 0,001
TC								
Bình thường	1				1			
Cao	2,711	0,840	8,755	0,095	4,712	1,742	14,404	0,002
Go					N/A			
< 7 mmol/l	1							
≥ 7 mmol/l	2,439	0,836	7,118	0,103				
Điều trị					N/A			
Dùng thuốc	1							
Phối hợp	5,190	1,233	21,854	0,025				
Thời gian phát hiện ĐTĐ	N/A							
≤ 10 năm					1			
> 10 năm					5,010	1,742	14,404	0,003

Yếu tố BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$ đều tăng nguy cơ thiếu vitamin D ở cả bệnh nhân nam lẫn bệnh nhân nữ; với OR 5,435 ở bệnh nhân nam và 8,573 ở bệnh nhân nữ, kết quả phân tích ở cả 2 nhóm bệnh nhân đều có ý nghĩa thống kê.

Yếu tố nồng độ TC máu cao tác động thuận chiều lên nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân nữ cao hơn với OR =4,712 và $p=0,002$.

Đối với bệnh nhân nam, yếu tố điều trị bằng insulin là yếu tố nguy cơ với thiếu vitamin D, cao gấp 5,190 lần so với bệnh nhân nam chỉ điều trị bằng thuốc uống với p có ý nghĩa thống kê.

Đối với yếu tố thời gian phát hiện đái tháo đường, bệnh nhân nữ có thời gian phát hiện đái tháo đường trên 10 năm đều có nguy cơ thiếu vitamin D cao hơn so với bệnh nhân nữ phát hiện đái tháo đường từ 10 năm trở lại, với chỉ số nguy cơ OR = 4,573 kết quả có ý nghĩa thống kê.

3.3.2.4. Phân tích các yếu tố liên quan với tình trạng thiếu vitamin D bằng mô hình hồi quy đa biến theo BMI

Bảng 3.43. Mô hình hồi quy đa biến các yếu tố liên quan với thiếu vitamin D ở bệnh nhân TCBP và không TCBP

Biến số	BMI < 23 kg/m ²				BMI ≥ 23.0 Kg/m ²			
	OR	KTC 95%		p	OR	KTC 95%		p
Nhóm tuổi					N/A			
< 60	1							
60-69	1,890	0,505	7,077	0,345				
70-79	2,193	0,516	9,319	0,288				
≥ 80	7,927	1,826	34,417	0,006				
TC								
Bình thường	1				1			
Cao	3,754	1,424	9,899	0,008	10,278	1,843	57,326	0,008
HbA1c					N/A			
Lý tưởng	1							
Cao	3,726	1,345	10,381	0,011				
Điều trị					N/A			
Thuốc	1							
Phối hợp	6,259	1,859	21,076	0,003				
Thời gian phát hiện ĐTĐ	N/A							
≤ 10 năm					1			
> 10 năm					3,155	0,920	10,826	0,068
Tỷ số TC/HDL	N/A							
Bình thường					1			
Cao					0,258	0,052	1,288	0,099
Go	N/A							
< 7mmol/l					1			
≥ 7mmol/l					2,532	0,875	7,324	0,086

Ở bệnh nhân không thừa cân béo phì, so với bệnh nhân có độ tuổi dưới 60 tuổi, bệnh nhân có độ tuổi từ 80 tuổi trở lên có nguy cơ thiếu vitamin D gấp 7,927 lần với $p < 0,001$.

Bệnh nhân có cholesterol toàn phần cao có nguy cơ thiếu vitamin D cao hơn bệnh nhân có TC trong giới hạn bình thường ở cả 2 nhóm thừa cân béo phì ($OR=10,278$) và không thừa cân béo phì ($OR=3,754$).

Ở bệnh nhân không thừa cân béo phì, yếu tố HbA1c cao và điều trị insulin là yếu tố nguy cơ với thiếu vitamin D, với $OR = 3,726$ đối với bệnh nhân có $HbA1c \geq 7\%$ và 6,259 đối với bệnh nhân đang điều trị bằng insulin, p lần lượt là 0,011 và 0,003.

3.3.3. Ảnh hưởng của tình trạng thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D với một số yếu tố nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

3.3.3.1. Khác biệt một số chỉ số nghiên cứu giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D

Bảng 3.44. Khác biệt BMI và vòng bụng giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D

Vitamin D (ng/ml) Đặc điểm	Thiếu vitamin D	Không thiếu vitamin D	p
BMI (kg/m^2)	23,92 $\pm$ 2,92	22,94 $\pm$ 3,05	0,020
Vòng bụng	86,07 $\pm$ 6,74	87,38 $\pm$ 9,50	0,279

Bệnh nhân thiếu vitamin D có BMI trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không thiếu vitamin D.

Bảng 3.45. Khác biệt các chỉ số lipid và hsCRP giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D

Vitamin D (ng/ml) Đặc điểm	Thiếu vitamin D	Không thiếu vitamin D	p
TC	4,72 ± 1,20	4,25 ± 0,98	0,002
TG	1,91 (1,33-2,76)	1,65 (1,24-2,18)	0,064
HDL-C	1,12 (0,97-1,31)	1,09 (0,98-1,32)	0,902
LDL-C	2,97 ± 1,13	2,74 ± 0,89	0,101
Tỷ số TC/HDL	4,01 (3,35-5,10)	3,58 (2,90-4,70)	0,035
HsCRP	1,58(0,75-3,37)	1,29(0,60-2,15)	0,111

Nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D có TC và tỷ TC/HDL cao hơn bệnh nhân không thiếu vitamin D; $p < 0,05$

Bảng 3.46. Khác biệt Io, Go, HbA1C giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D

Vitamin D (ng/ml) Đặc điểm	Thiếu vitamin D	Không thiếu vitamin D	p
Io*	11,90 (6,42-17,64)	9,83 (6,85-15,02)	0,246
Go (mmol/l)	8,11 (6,91-11,24)	7,24 (6,24-8,79)	0,004
HbA1c (%)	7,58 (6,62-9,23)	7,10 (6,40-8,16)	0,040

* Phân tích riêng ở nhóm bệnh nhân không dùng insulin

Go và HbA1C ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D cao hơn nhóm bệnh nhân không thiếu vitamin D, $p < 0,05$

Bảng 3.47. Khác biệt chỉ số HOMA-IR và HOMA-%B giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D

Vitamin D (ng/ml) Đặc điểm	Thiếu vitamin D	Không thiếu vitamin D	p
HOMA-IR*	6,84 (0,63-80,75)	4,34 (0,68-20,1)	0,031
HOMA-%B*	82,51(7,43-448,6)	80,63 (6,34-569,77)	0,541

** Phân tích riêng ở nhóm bệnh nhân không dùng insulin*

Bệnh nhân thiếu vitamin D có trung vị chỉ số HOMA-IR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không thiếu vitamin D.

Bảng 3.48. Khác biệt các chỉ số chức năng thận giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D

Vitamin D (ng/ml) Đặc điểm	Thiếu vitamin D	Không thiếu vitamin D	p
eGFR (ml/phút/1,73 m²)	81,00 ± 17,81	81,68 ± 18,53	0,8
Albumin niệu (mg/l)	24,30 (8,37-65,19)	33,23(10,80-123,35)	0,261
Urê (mmol/l)	5,0 (4,1-6,4)	4,7 (3,8-6,25)	0,264

Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số eGFR, albumin niệu, Ure giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D

3.3.3.2. Ảnh hưởng của thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D lên một số yếu tố nghiên cứu

Bảng 3.49 . Phân tích hồi quy đơn biến ảnh hưởng của thiếu vitamin D lên một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Biến số		OR	KTC 95%		p
BMI	< 23	1			
	≥ 23	4,196	2,302	7,649	0,000
Béo bụng	Không	1			
	Béo bụng	2,831	1,591	5,037	0,000
TC	Bình thường	1			
	Cao	3,233	1,696	6,164	0,000
TG	Bình thường	1			
	Cao	1,544	0,886	2,688	0,125
TC/HDL	Bình thường	1			
	Cao	1,740	0,884	3,422	0,109
HsCRP	≤ 3 mg/l	1			
	> 3 mg/l	2,037	1,026	4,045	0,042
Go	< 7mmol/l	1			
	≥ 7mmol/l	2,193	1,228	3,419	0,008
HbA1c	< 7%	1			
	≥ 7%	1,587	0,907	2,779	0,106
HOMA-IR*	Không kháng insulin	1			
	Kháng insulin	2,211	1,162	4,205	0,016

**phân tích riêng ở bệnh nhân không dùng insulin*

Thiếu vitamin D làm tăng nguy cơ có ý nghĩa thống kê lên các yếu tố TCBP, béo bụng, TC, hsCRP, Go, HbA1c và kháng insulin.

Bảng 3.50. Phân tích hồi quy đơn biến ảnh hưởng của nồng độ 25 (OH) D lên một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Biến số		OR	KTC 95%		p
BMI	< 23	1			
	≥ 23	0,914	0,875	0,955	0,000
Béo bụng	Không	1			
	Béo bụng	0,926	0,888	0,965	0,000
TC	Bình thường	1			
	Cao	0,940	0,900	0,981	0,005
TG	Bình thường	1			
	Cao	0,958	0,922	0,995	0,025
TC/HDL	Bình thường	1			
	Cao	0,944	0,900	0,990	0,017
HsCRP	≤ 3 mg/l	1			
	> 3 mg/l	0,944	0,901	0,990	0,018
Go	< 7mmol/l	1			
	≥ 7mmol/l	0,946	0,909	0,984	0,006
HbA1c	< 7%	1			
	≥ 7%	0,946	0,910	0,983	0,005
HOMA-IR*	Không kháng insulin	1			
	Kháng insulin	0,934	0,897	0,973	0,001

**phân tích riêng ở bệnh nhân không dùng insulin*

Sự gia tăng nồng độ 25 (OH) D liên quan có ý nghĩa thống kê với sự cải thiện nguy cơ TCBP, béo bụng, nguy cơ các chỉ số TC, TG, TC/HDL, hsCRP, Go, HbA1c, HOMA-IR.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới, tuổi phát hiện bệnh và thời gian phát hiện bệnh

Kết quả bảng 3.1 cho thấy trong tổng số 214 bệnh nhân được nghiên cứu, có 78 bệnh nhân nam (chiếm 36,4%) và 136 bệnh nhân nữ (chiếm 63,6%); ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, tỷ lệ nữ giới thường cao hơn nam giới kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác tại Hà Nội (54,6% so với 45,4%) và thành phố Hồ Chí Minh (66,6% so với 33,4%) [56], [75].

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $68,84 \pm 12,59$, tỷ lệ các nhóm tuổi 34-59 tuổi, 60-69 tuổi, 70-79 tuổi và trên 80 tuổi lần lượt là 13,8%; 29,0%; 20,1% và 27,1%. Trong đó có 75 bệnh nhân mắc ĐTĐ dưới 5 năm (35%), 72 bệnh nhân mắc ĐTĐ từ 5-10 năm (33,6%), 67 bệnh nhân mắc ĐTĐ trên 10 năm (31,3%). Có 22,4% bệnh nhân phát hiện bệnh tại thời điểm dưới 50 tuổi, 22,9% bệnh nhân phát hiện bệnh trong khoảng 50-59 tuổi, 29,9% bệnh nhân phát hiện bệnh trong khoảng 60-69 tuổi và 24,8% bệnh nhân phát hiện bệnh trong độ tuổi từ 70 tuổi trở lên. Do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi dựa trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc ĐTĐ típ 2 thăm khám thường xuyên tại bệnh viện và số lượng bệnh nhân chỉ 214 bệnh nhân, nên không thể hiện được đặc trưng nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ theo độ tuổi.

4.1.2. Đặc điểm nhân trắc học: BMI, vòng bụng

Về chỉ số BMI: trong nghiên cứu của chúng tôi có 102 bệnh nhân thừa cân béo phì chiếm 47,66%, trong đó có 27,57% bệnh nhân có BMI ≥ 25 , 20,09% bệnh nhân có BMI từ 23 đến dưới 25. Tỷ lệ bệnh nhân có BMI trong giới hạn bình thường trong nghiên cứu chúng tôi chiếm 49,1% với 105 bệnh nhân, trong nhóm nghiên cứu có 7 bệnh nhân có BMI dưới 18,5% chiếm 3,3% (bảng 3.2).

Ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, bệnh nhân có tình trạng thừa cân béo phì luôn chiếm tỷ lệ cao, nghiên cứu của Nguyen Tu Dang Le ở thành phố Hồ Chí Minh (2017) cho kết quả: tỷ lệ thừa cân béo phì ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 là 58,4% [75]; trong khi đó nghiên cứu của Nguyen Thanh Ha ở bệnh viện Bạch Mai (2021) là 35,4% [56], có thể thấy vẫn có sự khác biệt về tỷ lệ thừa cân béo phì ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 tại các vùng khác nhau ở Việt Nam, sự khác biệt này có thể đến từ chế độ ăn uống, thói quen sinh hoạt và văn hóa khác nhau giữa các vùng miền.

Về chỉ số vòng bụng: bệnh nhân ĐTĐ có kèm béo bụng cũng chiếm tỷ lệ cao, nghiên cứu chúng tôi cho kết quả có 134 bệnh nhân béo bụng chiếm 62,6 % và 80 bệnh nhân không béo bụng chiếm 37,4%, tỷ lệ béo bụng trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương nghiên cứu của Nguyen Thanh Ha tại Hà Nội, tỷ lệ béo bụng trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 tại nghiên cứu này là 60,4% [56].

4.1.3. Thói quen hoạt động thể lực và điều trị

Kết quả bảng 3.3 cho thấy trong 214 bệnh nhân nghiên cứu, có 76,6% bệnh nhân có chế độ HĐTL tốt, có 23,8% bệnh nhân không HĐTL hoặc HĐTL không tốt, nghiên cứu của tác giả Yogita Dhas cũng cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi: tỷ lệ HĐTL tốt ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 là 71,1% cao hơn so với nhóm chúng là 44,4%; trong khi đó tỷ lệ này trong nghiên cứu của Nuria Alcubierre và cộng sự (2018) chỉ 38,7% [10].

Về điều trị: Có 164/214 bệnh nhân hiện đang điều trị bằng thuốc uống đơn thuần, 50 bệnh nhân đã điều trị bằng insulin chiếm 76,6%, nguyên nhân có thể vì bệnh nhân tham gia nghiên cứu chúng tôi có phần lớn có thời gian phát hiện ĐTĐ chưa quá lâu năm với 68,7% số bệnh nhân phát hiện ĐTĐ từ 10 năm trở lại. Bên cạnh số lượng bệnh nhân chúng tôi thu thập là nhỏ so với một nghiên cứu dịch tễ do đó không đại diện cho mặt bằng chung về thời gian phát hiện và phương án điều trị cho bệnh nhân tại Thừa Thiên Huế.

4.1.4. Về tỷ lệ bệnh nhân có tăng huyết áp

Tăng huyết áp thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, nghiên cứu của Kaleab Tadesse và cộng sự (2018) trên 140 bệnh nhân ĐTĐ cho tỷ lệ là 55% bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có kèm tăng huyết áp [131], tại Việt Nam nghiên cứu của Nguyen Tu Dang Le tại thành phố Hồ Chí Minh cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ có kèm tăng huyết áp là 77% [75], trong nghiên cứu của chúng tôi có 154 bệnh nhân mắc tăng huyết áp chiếm 72% và 60 bệnh nhân không mắc tăng huyết áp chiếm 28% (bảng 3.4).

4.1.5. Về bệnh thận mạn

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có kèm bệnh thận mạn giai đoạn 2 trở lên là khá cao, theo nghiên cứu của Zaher Nazzal và cộng sự trên 386 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 (2020), tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn 2 trở lên là 67,1 % [100]; trong 214 bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi, có 132 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn 2 trở lên chiếm 61,68% (bảng 3.5), tỷ lệ trong nghiên cứu chúng tôi là tương đương với nghiên cứu của Zaher Nazzal; cho thấy ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2; tỷ lệ bệnh nhân có suy giảm chức năng thận là khá cao. Số bệnh nhân có albumin niệu > 20mg/l là 94 bệnh nhân chiếm 43,9%. Về tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có micro/macroalbumin niệu có sự khác biệt về tỷ lệ micro/macroalbumin niệu ở các vùng khác nhau, nghiên cứu của Đỗ Thu Thảo, Vũ Bích Nga tại Hà Nội cho kết quả: tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có microalbumin niệu là 33,98% [4], nghiên cứu của Muhammad Ahsan Sana và cộng sự tại Pakistan (2020), tỷ lệ microalbumin niệu ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 là 25,6% [123]. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi thu thập phần lớn số liệu trên các bệnh nhân thăm khám tại phòng khám, chỉ có thể xét nghiệm albumin niệu 1 thời điểm với điểm cắt dưới 20mg/l trong khi nghiên cứu của Đỗ Thu Thảo chọn điểm cắt là dưới 30mg/l; do đó tỷ lệ bệnh nhân có microalbumin niệu cao hơn điểm cắt lựa chọn là thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

4.2. NỒNG ĐỘ 25 (OH) D VÀ TỶ LỆ THIẾU VITAMIN D Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

4.2.1. Nồng độ 25 (OH) D trung bình và tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm nghiên cứu

Các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có tỷ lệ thiếu vitamin D cao, tuy nhiên tỷ lệ thiếu vitamin D ở các vùng khác nhau trên thế giới có sự khác biệt, theo nghiên cứu của Georgios Papadakis và cộng sự tại Hi Lạp (2017), tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân ĐTĐ là 85,9% [52], trong khi đó nghiên cứu của Alhewishel tại Ả Rập Saudi (2020) cho ra tỷ lệ thiếu vitamin D chung trên tất cả 860 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Ả Rập Saudi và nhóm người không phải người Ả Rập Saudi là 89,68% [11]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong 214 bệnh nhân có 132 bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D huyết thanh < 30 ng/ml chiếm 61,7% và 82 bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D lý tưởng chiếm 38,3% (bảng 3.6). Nồng độ 25 (OH) D trung bình của nhóm nghiên cứu là $28,74 \pm 7,39$ ng/ml trong khi đó nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 trong nguyên cứu của You Lu và cộng sự tại Trung Quốc chỉ $16,38 \pm 5,30$ ng/ml [86] và của Tetsuya Kawahara và cộng sự tại Nhật Bản là $20,9 \pm 6,1$ ng/ml [69], sự khác biệt này có thể do Việt Nam nằm ở vĩ độ thấp hơn các nước nói trên, dẫn đến thời gian chiếu sáng trong ngày thấp hơn và mức độ tiếp xúc với ánh sáng mặt trời cao hơn dẫn đến vitamin D nội sinh có điều kiện được sản xuất nhiều hơn, nghiên cứu chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ có chế độ HĐTL tốt lên đến 76,6% tỷ lệ này cao hơn một số nghiên cứu khác như Yogita Dhas cho kết quả: tỷ lệ HĐTL tốt ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 là 71,1% và nghiên cứu của Nuria Alcubierre và cộng sự (2018) chỉ 38,7% ; bên cạnh đó, yếu tố chủng tộc và yếu tố thói quen ăn uống của người Việt Nam so với người ở các khu vực địa lý khác vẫn có ảnh hưởng nhất định lên đặc điểm thiếu vitamin D.

Tình trạng thiếu vitamin D theo giới tính

Các nghiên cứu tình trạng thiếu vitamin D ở bệnh nhân ĐTD típ 2 đều cho thấy bệnh nhân nữ có nồng độ 25 (OH) D thấp hơn và tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn bệnh nhân nam: Nghiên cứu của Zelin Li và cộng sự cho kết quả: tỷ lệ thiếu vitamin D bệnh nhân ĐTD nam giới là 47,62%, ở nữ giới là 69,47% [81]; kết quả nghiên cứu của Kaili yang cũng cho thấy nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ và khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0.0001$ [145].

Những kết quả trên tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân nam trong nghiên cứu của chúng tôi là 52,6% và ở bệnh nhân nữ là 66,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; phân tích nồng độ 25 (OH) D trung bình cho thấy: nồng độ 25 (OH) D trung bình ở nhóm bệnh nhân nam là $30,40 \pm 7,58$, ở nhóm bệnh nhân nữ là $27,79 \pm 7,14$, kết quả có ý nghĩa thống kê với $p=0,013$ (bảng 3.6 và 3.10).

Sự khác biệt về tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ có thể do hoạt động thể lực và thời gian hoạt động ngoài trời – những yếu tố cải thiện vitamin D ở người nam là nhiều hơn người nữ, bên cạnh đó còn có ảnh hưởng của yếu tố hormon, hormon estradiol được chứng minh là tương quan nghịch với nồng độ 25 (OH) D trong khi đó nồng độ hormon testosterone lại tương quan thuận với nồng độ vitamin D [144].

Tình trạng thiếu vitamin D theo độ tuổi

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy, sự liên quan giữa độ tuổi và tình trạng thiếu vitamin D không thật sự rõ ràng, nghiên cứu của Zelin Li và cộng sự (2021) cho thấy không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình ở bệnh nhân ĐTD có thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D [81], kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nuria Alcubierre và cộng sự (2018): trung vị độ tuổi của bệnh nhân có thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu

vitamin D không có sự khác biệt [10]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Tỷ lệ thiếu vitamin D trong các nhóm tuổi 34-59, 60-69, 70-79 và ≥ 80 tuổi lần lượt là 60,68%; 61,63%; 48,8% và 74,4%; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Phân tích về nồng độ 25 (OH) D trung bình ở các nhóm tuổi trên trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi (bảng 3.7 và 3.11).

Tình trạng thiếu vitamin D theo thời gian phát hiện đái tháo đường

Giữa tình trạng vitamin D và thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ cũng có một mối liên hệ nhất định đã được chứng minh trong các nghiên cứu gần đây, nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih và cộng sự (2021) cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân có thời gian phát hiện ĐTĐ dưới 5 năm ở nhóm thiếu vitamin D cao hơn nhóm bệnh nhân không thiếu vitamin D với $p=0,002$ [121], nghiên cứu của Christel và cộng sự (2010) cũng cho kết quả: trung vị thời gian mắc ĐTĐ ở bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D từ 13,9 nmol/l trở lên là 6 năm (2,0–11,0) còn bệnh nhân dưới 13,9 nmol/l là 11 (6,5–15,5) khác biệt có ý nghĩa thống kê [68].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả: Bệnh nhân có thời gian mắc ĐTĐ típ 2 từ 10 năm trở xuống có nồng độ 25 (OH) D trung bình là $29,54 \pm 7,55$ ng/ml, còn bệnh nhân mắc ĐTĐ trên 10 năm là $26,99 \pm 6,76$ ng/ml, kết quả có ý nghĩa thống kê với $p=0,019$; bệnh nhân có thời gian mắc ĐTĐ ≤ 10 năm có tỷ lệ thiếu vitamin D là 55,1%; bệnh nhân có thời gian mắc ĐTĐ > 10 năm có tỷ lệ thiếu vitamin D là 76,1%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.8 và 3.12). Sự liên quan này có thể do thời gian phát hiện bệnh càng kéo dài, các biến chứng ĐTĐ vốn cũng là các yếu tố liên quan với tình trạng thiếu vitamin D cũng càng nhiều, do đó người mắc ĐTĐ lâu năm có nguy cơ thiếu vitamin D cao hơn.

Tình trạng thiếu vitamin D theo tuổi phát hiện đái tháo đường

Phân tích nồng độ 25 (OH) D trung bình ở các nhóm tuổi trên cho kết quả: so với nhóm bệnh nhân có độ tuổi dưới 50 (25 (OH) D trung bình là

26,56 ± 6,24) thì bệnh nhân ở nhóm tuổi 50-59 và 60-69 có nồng độ 25 (OH) D trung bình cao hơn (30,05 ± 7,76 và 29,35 ± 7,31) sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,02 và 0,048, nồng độ 25 (OH) D trung bình ở nhóm tuổi từ 70 trở lên không có khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm tuổi dưới 50; tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có độ tuổi phát hiện ĐTD ở các nhóm tuổi < 50; 50-59; 60-69 và ≥ 70 lần lượt là 2,9%; 53,1%; 57,8% và 64,2%; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.9 và 3.13). Hiện các nghiên cứu về độ tuổi phát hiện ĐTD và vitamin D chưa được công bố, tuy nhiên độ tuổi khởi phát bệnh ĐTD típ 2 cũng có phần ảnh hưởng vào các rối loạn chuyển hóa tiến triển bệnh của bệnh nhân, nghiên cứu của Naveed Sattar và cộng sự (2019) cho thấy: Trong thời gian theo dõi trung bình 5,63 năm, bệnh nhân ĐTD típ 2 được chẩn đoán ở tuổi ≤ 40 có nguy cơ cao nhất đối với hầu hết các kết cục so với nhóm chứng với hệ số nguy cơ là 2,05 (1,81–2,33) cho tổng tỷ lệ tử vong, 2,72 (2,13–3,48) cho tỷ lệ tử vong liên quan đến tim mạch, 1,95 (1,68–2,25) cho tỷ lệ tử vong không do tim mạch, 4,77 (3,86–5,89) cho suy tim và 4,33 (3,82–4,91) cho bệnh mạch vành. Tất cả các rủi ro giảm dần theo sự gia tăng ở độ tuổi chẩn đoán; vào thời điểm chẩn đoán bệnh ĐTD típ 2 ở tuổi > 80, hệ số nguy cơ đã điều chỉnh đối với bệnh tim mạch và tử vong không phải bệnh tim mạch là < 1 [124]. Cho thấy thời điểm phát hiện ĐTD típ 2 vẫn có thể có mối liên quan với tình trạng vitamin D của bệnh nhân.

4.2.2. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Đặc điểm giới tính ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D

Tỷ lệ bệnh nhân nữ ở nhóm thiếu vitamin D là 68,7%, tỷ lệ này cao hơn bệnh nhân không thiếu vitamin D (53,7%) và cả tỷ lệ chung ở toàn bộ nhóm nghiên cứu (63,1%) - bảng 3.14, bệnh nhân nữ vốn có nguy cơ mắc các bệnh về nội tiết chuyển hóa cao hơn so với bệnh nhân nam, bên cạnh đó bệnh nhân nữ cũng có nguy cơ thiếu vitamin D hơn bệnh nhân nam, do đó, tỷ lệ bệnh nhân nữ trong toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu vốn chiếm ưu thế hơn bệnh nhân

nam, và sự ưu thế này còn thể hiện rõ ràng hơn ở nhóm bệnh nhân có thiếu vitamin D. Nghiên cứu chúng tôi có kết quả tương đồng với nghiên cứu của Hussain Darraj và cộng sự [37].

Tình trạng thừa cân béo phì ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỷ lệ thừa cân béo phì và béo bụng ở bệnh nhân có thiếu vitamin D đều cao hơn so với bệnh nhân không thiếu vitamin D với $p < 0,05$ (bảng 3.14). Ít hoạt động thể dục và hoạt động ngoài trời là yếu tố nguy cơ chung của ĐTĐ típ 2, thiếu vitamin D và thừa cân béo phì, do đó tỷ lệ thừa cân béo phì và béo bụng ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 thường ở mức cao (ở nghiên cứu chúng tôi là 47,7% TCBP và 62,6% bệnh nhân béo bụng), và tỷ lệ thừa cân béo phì còn cao hơn rất rõ ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ có thiếu vitamin D (với 60,3% TCBP và 71,8% béo bụng). Nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih cho kết quả tương tự chúng tôi: tỷ lệ thừa cân béo phì ở bệnh nhân ĐTĐ thiếu vitamin D nặng là 86%, bệnh nhân thiếu vitamin D nhẹ là 70% và bệnh nhân không thiếu vitamin D là 48,9% [121].

Tình trạng tăng huyết áp ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả tỷ lệ tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTĐ có thiếu vitamin D là 74,8% cao hơn không đáng kể so với bệnh nhân không thiếu vitamin D (67,1%) và tỷ lệ chung ở toàn bộ nhóm nghiên cứu (72%)-bảng 3.14. Nghiên cứu của Nuria Alcubierre cũng cho kết quả tương tự chúng tôi, tỷ lệ tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTĐ chung là 56,5%; ở bệnh nhân ĐTĐ có thiếu vitamin D là 56,2%, khác biệt không đáng kể [10]. Vitamin D hoạt tính được chứng minh có tham gia điều hòa huyết áp, tuy nhiên việc chuyển hóa vitamin D từ dạng lưu trữ sang dạng hoạt tính chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố do đó ảnh hưởng của tình trạng thiếu vitamin D lên nguy cơ tăng huyết áp vẫn chưa có bằng chứng rõ ràng.

Phác đồ điều trị đái tháo đường ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả, tỷ lệ bệnh nhân đã điều trị với insulin ở bệnh nhân thiếu vitamin D cao hơn so với bệnh nhân không thiếu

vitamin D với $p < 0,05$ (bảng 3.14); nguyên nhân có thể vì bệnh nhân điều trị với insulin thường có thời gian mắc đái tháo đường dài hơn với nhiều biến chứng đái tháo đường cũng là những yếu tố có liên quan với thiếu vitamin D, do đó tỷ lệ bệnh nhân điều trị với insulin ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D có thể cao hơn so với bệnh nhân không thiếu vitamin D

Thói quen hoạt động thể lực ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Lười hoạt động thể lực và hoạt động ngoài trời là yếu tố nguy cơ chung của cả ĐTĐ típ 2 và thiếu vitamin D. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ động thể lực không tốt ở nhóm thiếu vitamin D cao hơn so với bệnh nhân không thiếu vitamin D (27,5% so với 17,1%) với $p = 0,067$ (bảng 3.14), trị số p nhỏ tuy chưa $< 0,05$ nhưng vẫn cho thấy mối liên quan nhất định giữa thiếu vitamin D và chế độ hoạt động thể lực. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Hala Abdalazeem Aljack, tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ không có thói quen tập thể dục ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D cao hơn so với bệnh nhân không thiếu vitamin D [12].

Thời gian phát hiện đái tháo đường ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả, tỷ lệ bệnh nhân thiếu vitamin D có thời gian phát hiện ĐTĐ trên 10 năm là 38,6%, cao hơn so với bệnh nhân không thiếu vitamin D (19,5%) với $p = 0,003$ (bảng 3.14). Nghiên cứu chúng tôi có kết quả tương đồng với nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih và cộng sự [121].

Tỷ lệ tăng bệnh thận mạn giai đoạn 3a trở lên ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Nghiên cứu chúng tôi không thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn 3a trở lên ở bệnh nhân ĐTĐ có thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D (12,9% so với 12,2%) -bảng 3.14, bệnh thận mạn chủ yếu ảnh hưởng lên nồng độ $1,25 (OH)_2 D$, còn tác động lên nồng độ $25 (OH) D$ là không đáng kể, đây có thể là nguyên nhân ảnh hưởng lên kết quả nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu dựa trên $25 (OH) D$.

Tình trạng kiểm soát glucose máu đói và HbA1C ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Lối sống tĩnh tại, ít vận động, TCBP và chế độ ăn ít vitamin D nhiều carbohydrate là yếu tố nguy cơ chung của ĐTĐ và thiếu vitamin D, bên cạnh đó vitamin D dạng hoạt hóa được chứng minh có thể cải thiện đường huyết thông qua nhiều cơ chế khác nhau, do đó tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ có chỉ số đường huyết cao có thể cao hơn ở nhóm bệnh nhân có thiếu vitamin D. Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân có glucose máu đói $\geq 7\text{mmol/l}$ và tỷ lệ bệnh nhân có HbA1C $\geq 7\%$ ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D đều cao hơn bệnh nhân không thiếu vitamin D, tuy nhiên chỉ có khác biệt về glucose máu đói có ý nghĩa thống kê với $p = 0,007$ (bảng 3.15). Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih và cộng sự [121].

Tình trạng rối loạn lipid máu ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Cùng với béo phì, bệnh nhân thiếu vitamin D cũng có nguy cơ với RLLP máu cao hơn, nghiên cứu chúng tôi cho thấy, ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D tỷ lệ bệnh nhân có TC, TG, LDL-C máu cao và HDL-C máu thấp đều cao hơn so với bệnh nhân không thiếu vitamin D, tuy nhiên sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê đối với TC máu (bảng 3.15). Nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih và cộng sự cũng cho kết quả tương tự chúng tôi: tỷ lệ bệnh nhân rối loạn lipid máu ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D cao hơn so với tỷ lệ rối loạn lipid máu chung ở toàn bộ nhóm nghiên cứu [122].

Tình trạng albumin niệu ở bệnh nhân thiếu vitamin D

Nghiên cứu chúng tôi không cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân có albumin niệu $>20\text{mg/l}$ ở bệnh nhân đái tháo đường có thiếu vitamin D và không thiếu vitamin D (bảng 3.15), kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Wei-Jing Zhao và cộng sự [151]. Nguyên nhân có thể albumin niệu là dấu ấn cho thấy suy giảm chức năng thận sớm ở bệnh nhân đái

tháo đường, tuy nhiên tỷ lệ và nồng độ vitamin D thay đổi rõ khi bệnh nhân có tình trạng bệnh thận mạn giai đoạn 4 trở lên, nghiên cứu chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 4 duy nhất do đó chưa thể hiện được sự khác biệt về tình trạng albumin niệu ở bệnh nhân có thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D.

4.3. LIÊN QUAN, GIỮA THIẾU VITAMIN D VÀ NỒNG ĐỘ 25 (OH) D VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

4.3.1. Liên quan và tương quan giữa các biến nghiên cứu với thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D

4.3.1.1. Liên quan giữa một số yếu tố nghiên cứu với nồng độ 25 (OH) D và tình trạng thiếu vitamin D

Liên quan giữa thừa cân béo phì và béo bụng với thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D

Thừa cân béo phì là một trong những yếu tố có liên quan mật thiết với thiếu vitamin D ở người khỏe mạnh lẫn bệnh nhân đái tháo đường. Người béo phì có cùng yếu tố nguy cơ với thiếu vitamin D là thiếu vận động thể lực và hoạt động ngoài trời, bên cạnh đó việc lưu trữ vitamin D trong mô mỡ ở người béo phì cũng làm giảm lượng vitamin D trong huyết thanh. Ở chiều ngược lại người ta cũng chứng minh $1,25 (OH)_2 D$ có tác dụng ức chế lên hoạt động của tế bào mỡ.

Các nghiên cứu trên người không mắc ĐTĐ cho thấy người có BMI càng cao thì có nồng độ 25 (OH) D càng thấp [18] . Tỷ lệ người thừa cân và người béo phì ở Mỹ có vitamin D máu lý tưởng ít hơn người có BMI bình thường lần lượt là 24% và 55% [122].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả: tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có BMI < 18,5; 18,5- < 23, 23-25 và ≥ 25 lần lượt là 14,3%; 48,6%; 88,4%; 71,2%; khác biệt rất có ý nghĩa thống kê, nồng độ 25 (OH) D ở bệnh

nhân TCBP thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không TCBP (bảng 3.16 và 3.17). Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương tự nghiên cứu của Syed Yasir Hussain Gilani và cộng sự (2019): ở bệnh nhân ĐTĐ tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân thừa cân và bệnh nhân béo phì là 78,2% và 91,66%, trong khi đó ở nhóm bệnh nhân không thừa cân béo phì là 66,58%, kết quả có ý nghĩa thống kê [64].

Với tình trạng béo bụng: nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả là tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân béo bụng là 70,9%; ở bệnh nhân không béo bụng là 46,2%; sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê, nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân béo bụng là $31,25 \pm 7,94$ ng/ml ở bệnh nhân không béo bụng là $27,25 \pm 6,63$ ng/ml; kết quả rất có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ (bảng 3.16 và 3.17); kết quả này tương tự với một số nghiên cứu khác ở nhóm bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D thấp, trung bình chỉ số vòng bụng cao hơn và khác biệt có ý nghĩa thống kê [55], [115].

Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D với BMI và béo bụng cũng được chứng minh bởi nghiên cứu của Bowei Liu và cộng sự (2020) về mối liên quan giữa mỡ nội tạng với BMI, vòng bụng và nồng độ 25 (OH) D ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, kết quả cho thấy, ở bệnh nhân ĐTĐ có mỡ nội tạng dưới 100cm^2 , nồng độ 25 (OH) D trung bình cao hơn và các chỉ số BMI và vòng bụng đều thấp hơn bệnh nhân có mỡ nội tạng từ 100cm^2 trở lên, kết quả rất có ý nghĩa thống kê $p \leq 0,001$ [83].

Liên quan giữa lipid máu với thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D

Cùng với thừa cân béo phì, thiếu vitamin D cũng được nghiên cứu cho thấy là có mối liên quan với tình trạng rối loạn lipid máu, tuy nhiên sự liên quan của thiếu vitamin D với từng thành phần của lipid máu vẫn có sự khác biệt giữa các nghiên cứu khác nhau [145], [119].

Liên quan giữa cholesterol toàn phần và vitamin D:

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có TC cao là 78,4%; ở bệnh nhân có TC trong giới hạn bình thường là 58%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. phân

tích nồng độ 25 (OH) D ở bệnh nhân có TC ở ngưỡng cao và TC trong giới hạn bình thường cho kết quả: nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có TC cao là $26,74 \pm 6,78$, ở bệnh nhân có TC bình thường là $29,80 \pm 7,51$, kết quả rất có ý nghĩa thống kê $p = 0,004$ (bảng 3.18 và 3.19); kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih và cộng sự: bệnh nhân thiếu vitamin D càng nặng, tỷ lệ rối loạn lipid máu càng cao [121], ở nghiên cứu của Kaili yang nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có TC cao cũng thấp hơn ở bệnh nhân có TC thấp, nhưng kết quả không có ý nghĩa thống kê [145].

Liên quan giữa triglyceride và vitamin D:

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả: nồng độ 25 (OH) D ở bệnh nhân có chỉ số TG cao là $27,69 \pm 7,18$, ở bệnh nhân có chỉ số TG bình thường là $29,99 \pm 7,48$ với $p=0,023$ (bảng 3.19).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Kaili Yang đồng thời cũng cho kết quả nồng độ TG trung bình ở bệnh nhân thiếu vitamin D thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không thiếu vitamin D [145].

Liên quan giữa tỷ TC/HDL và vitamin D:

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có chỉ số TC/HDL bình thường là 58,6%; ở bệnh nhân có tỷ số TC/HDL cao là 71,2%; $p=0,106$, ở bệnh nhân có tỷ TC/HDL cao là $26,60 \pm 6,15$, phân tích nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có tỷ TC/HDL trong ngưỡng giới hạn bình thường là $29,43 \pm 7,64$ với $p=0,016$ (bảng 3.18 và 3.19), kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Chao-Wu Xiao và cộng sự [142].

Với HDL cholesterol và LDL cholesterol: Tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm HDL-C bình thường là 58,8%; ở nhóm HDL-C thấp là 64,3%; khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có LDL-C bình thường là 66,7%; ở bệnh nhân có LDL-C cao là 61,3%; khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Phân tích nồng độ 25 (OH) D trung bình cũng cho thấy: sự khác biệt nồng độ 25 (OH) D trung bình ở nhóm HDL-C thấp và HDL-C bình thường, nhóm LDL-C cao và LDL-C bình thường không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.18 và 3.19).

Có sự khác biệt về liên quan giữa nồng độ 25 (OH) D với các chỉ số lipid máu: Theo kết quả nghiên cứu của Chao-Wu Xiao và cộng sự: bệnh nhân ở nhóm có nồng độ 25 (OH) D thấp thì có các chỉ số TC, TG, TC/HDL cao hơn nhóm còn lại, kết quả đều có ý nghĩa thống kê [142] hay kết quả nghiên cứu của AlJohara M AlQuaiz và cộng sự : Tỷ lệ bệnh nhân có HDL-C thấp ở nhóm có nồng độ 25 (OH) D thấp thì cao hơn với các nhóm có nồng độ 25 (OH) D cao hơn [13].

Liên quan giữa hsCRP với thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D

- Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy vitamin D hoạt hóa có tác động lên các phản ứng viêm của cơ thể, 1,25 (OH)₂ D không chỉ gây ảnh hưởng lên các cytokin viêm như IL-1 β , IFN- γ , TNF- α mà còn có thể tác động lên miễn dịch tế bào [36], [114] từ đó góp phần điều hòa chuyển hóa và hạn chế các yếu tố nguy cơ hay biến chứng ĐTĐ như tăng huyết áp và bệnh thận đái tháo đường.

CRP và hsCRP là dấu ấn chủ yếu thể hiện phản ứng viêm cơ thể được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng. Các nghiên cứu gần đây cho thấy nồng độ 25 (OH) D cơ thể có liên quan với nồng độ CRP hay hsCRP. Nghiên cứu của Chao-Wu Xiao và cộng sự cho kết quả nồng độ CRP trung bình bình ở nhóm nghiên cứu có nồng độ 25 (OH) D < 50 nmol/l thấp hơn các nhóm còn lại [142], nghiên cứu của Malgorzata Gorska-Ciebiada (2020) ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 và nghiên cứu của Dan Jin ở phụ nữ mang thai (2020) đều cho kết quả nồng độ hsCRP tương quan nghịch có ý nghĩa với nồng độ 25 (OH) D [54], [67].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự: Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có hsCRP ≤ 3 là 57,7%; ở bệnh nhân có hsCRP > 3 là 74,5%, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p= 0,033$. Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có hsCRP ≤ 3 là $29,41 \pm 7,35$, còn bệnh nhân có hsCRP > 3 là $26,62 \pm 7,19$, $p=0,019$ (bảng 3.20 và 3.21).

Liên quan giữa nồng độ insulin, glucose máu đói và HbA1c với thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D

Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy vitamin D dạng hoạt tính có tham gia vào quá trình điều hòa glucose máu đói theo các con đường như: cải thiện khả năng tiết insulin của tế bào beta tụy, cải thiện tác dụng của insulin tại mô đích, cải thiện tình trạng kháng insulin. Như vậy có thể nói tác động của vitamin D có ảnh hưởng lên nồng độ glucose máu và insulin máu.

Liên quan giữa insulin máu đói và vitamin D:

Nghiên cứu của Chao-Wu Xiao trên bệnh nhân người da trắng cho kết quả: nhóm bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D thấp thì có nồng độ insulin máu đói thấp hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên ở nhóm bệnh nhân người Nam Á thì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [142], một nghiên cứu khác trên bệnh nhân ĐTĐ tại Iran do Salome Sadat Salehi và cộng sự tiến hành cũng cho kết quả là khác biệt insulin máu đói ở bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D thấp và nhóm có nồng độ 25 (OH) D cao hơn không có ý nghĩa thống kê [120].

Những kết quả trên tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi:

- Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có insulin máu đói trong giới hạn bình thường là 55,7%; ở bệnh nhân có insulin máu đói là 63,3%; khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.22).

Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể đến từ sự khác biệt về cơ địa chủng tộc của vùng được nghiên cứu, bên cạnh đối với bệnh nhân đái tháo

đường, quá trình điều trị bằng thuốc uống hạ đường huyết cũng tác động lên nồng độ insulin máu đói, qua đó dẫn đến ảnh hưởng lên mối liên quan về xác suất thống kê giữa insulin máu đói và nồng độ 25 (OH) D .

Liên quan giữa glucose máu đói và vitamin D:

Phân tích chi bình phương ở nghiên cứu chúng tôi cho thấy: Ở bệnh nhân có $Go < 7\text{mmol/dl}$ tỷ lệ thiếu vitamin D là 49,3%; ở bệnh nhân có $Go \geq 7\text{mmol/dl}$ là 68,1% $p=0,007$ (bảng 3.22); kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Hussain Darraj và cộng sự (2016): bệnh nhân thiếu vitamin D có tỷ lệ kiểm soát đường huyết kém là 86,7%; trong khi đó tỷ lệ kiểm soát đường huyết kém ở bệnh nhân không thiếu vitamin D là 64,5% với $p < 0,001$ [37].

Phân tích nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có Go từ 7mmol/l trở xuống và trên 7mmol/l trong nghiên cứu chúng tôi cũng cho kết quả cho kết quả: nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có $Go < 7\text{mmol/l}$ là $30,74 \pm 8,59$, ở bệnh nhân có $Go \geq 7\text{mmol/l}$ là $27,71 \pm 6,48\text{mmol/l}$, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,004$ (bảng 3.23).

Liên quan giữa HbA1c và vitamin D:

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có $HbA1c < 7$ là 55,2%; ở bệnh nhân có $HbA1c \geq 7\%$ là 66,1%; $p=0,105$. Phân tích nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có $HbA1c$ dưới 7% từ 7% trở lên cho kết quả: nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có $HbA1c < 7\%$ là $30,54 \pm 7,59$, ở bệnh nhân có $HbA1c \geq 7\%$ là $27,51 \pm 7,02\text{mmol/l}$; khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,003$ (bảng 3.22 và 3.23).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Hussain Darraj: tỷ lệ $HbA1c$ kiểm soát tốt ở bệnh nhân ĐTĐ thiếu vitamin D là 36,8% trong khi đó tỷ lệ này ở bệnh nhân không thiếu vitamin D là 63,2%, kết quả có ý nghĩa thống kê [37].

Liên quan giữa kháng insulin và chức năng tế bào beta tụy với thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D

Vitamin D cải thiện kháng insulin thông qua các con đường như : Ức chế nguyên bào mỡ 3T3-L1 phân hóa thành tế bào mỡ giảm thiếu kháng insulin ở ngoại biên [24], thiếu vitamin D gây tăng PTH chất được chứng minh là ngăn chặn sự giải phóng insulin và thúc đẩy tình trạng kháng insulin trong tế bào mỡ [31] và tác động của vitamin D hoạt tính ở mô đích thể làm tăng khả năng tải glucose của thụ thể insulin [89]. Như vậy tác động của vitamin D vừa làm giảm kháng insulin vừa làm tăng nhạy cảm insulin ở mô đích.

Các nghiên cứu lâm sàng cũng cho thấy mối liên quan với chỉ số kháng insulin – HOMA-IR.

Đối với chỉ số HOMA-IR:

Nghiên cứu của Chao-Wu Xiao và nghiên cứu của Elham Ehrampoush đều cho kết quả ở bệnh nhân thuộc nhóm vitamin D máu cao thì có trung bình chỉ số HOMA-IR thấp hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê [45], [142].

Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi: Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR là 65,3% ở bệnh nhân không kháng insulin là 46%, $p=0,022$. Ngoài ra phân tích so sánh nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR và không kháng insulin trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả: nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR là $28,43 \pm 7,36$ ở bệnh nhân không kháng insulin là $31,37 \pm 8,03$ với p có ý nghĩa thống kê: 0,017 (bảng 3.24 và 3.25).

Đối với chỉ số HOMA-%B:

Phân tích trên nhóm bệnh nhân chỉ điều trị duy trì bằng thuốc uống hạ đường huyết : Tỷ lệ thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D trung bình ở 2 nhóm bệnh nhân có chỉ số HOMA-%B cao và chỉ số HOMA-%B thấp không

có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D trung bình giữa 2 nhóm bệnh nhân này (bảng 3.25 và 3.25).

Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy vitamin D dạng hoạt tính có cải thiện chức năng tiết insulin của tế bào beta tụy, tuy nhiên các nghiên cứu trên được tiến hành trên tế bào khỏe mạnh, đồng thời hoạt chất được nghiên cứu là 1,25 (OH)₂ D, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi dựa trên dạng hợp chất vitamin D không hoạt tính là 25 (OH) D trên đối tượng bệnh nhân đã mắc ĐTĐ típ 2, bên cạnh đó các bệnh nhân được nghiên cứu sử dụng các nhóm thuốc hạ đường huyết khác nhau, gồm có metformin, thuốc ức chế DPP4, SU và glipizide, các nhóm thuốc này có tác dụng kích thích tế bào đảo tụy tiết insulin ở những mức độ khác nhau với các cơ chế khác nhau, do đó không làm rõ được mối liên quan giữa nồng độ 25 (OH) D và chỉ số HOMA-%B. Nghiên cứu của Yogita Dhas có kết quả nồng độ 25 (OH) D tương quan thuận với chỉ số HOMA-%B [39], tuy nhiên phân tích chung cả người khỏe mạnh và bệnh nhân ĐTĐ típ 2, do đó kết quả có khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi

Liên quan giữa tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường với thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm bệnh nhân có albumin niệu cao, bệnh thận mạn giai đoạn 3a trở lên không có khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm bệnh nhân có albumin niệu trong ngưỡng giá trị bình thường và bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1 và 2 (bảng 3.26).

Phân tích nồng độ 25 (OH) D trung bình ở nhóm bệnh nhân có bệnh thận mạn giai đoạn 3a trở lên cho kết quả nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có bệnh thận mạn giai đoạn 3a trở lên nhóm bệnh nhân giai có chức năng thận ở giai đoạn 1-2 không có khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,249$ (bảng 3.27). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả

nghiên cứu của các tác giả Salehi (2019), Qian Liang (2021), Christel Joergensen (2010) [68], [82], [120].

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, 213/214 số bệnh nhân là bệnh thận mạn giai đoạn 1,2,3, các nghiên cứu ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn sớm đã được công bố trước đây chưa cho thấy sự thay đổi rõ rệt của nồng độ 25 (OH) D ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn sớm:

- Nghiên cứu của A Levin và cộng sự ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn sớm cho thấy tình trạng thiếu hụt 25 (OH) D vẫn tương đối ổn định cho đến khi eGFR giảm xuống dưới 30 ml / phút / 1,73 m² [78].

- Nghiên cứu của Yong Wang và đồng sự cho thấy trung vị của 25 (OH) D ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1,2,3 lần lượt là 35,68; 35,65; 35,24 trong khi đó ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 4 và 5 là 30,01 và 26,12 nM [139].

Đối với albumin niệu, nồng độ 25 (OH) D ở bệnh nhân có albumin niệu ≤ 20 và lớn hơn 20 cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Angélica Dall'Agno và cộng sự: không có sự khác biệt về nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có albumin niệu < 14 mg/l và bệnh nhân có micro/macro albumin niệu [35].

Liên quan giữa tăng huyết áp với thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D trung bình

Về tăng huyết áp với vitamin D:

Tăng huyết áp cũng là một yếu tố liên quan với vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường, tuy nhiên các cơ chế được đã được đưa ra đều chỉ ra vai trò của vitamin D hoạt hóa trong việc tham gia điều hòa huyết áp thông qua việc ảnh hưởng lên hệ RAS, còn ảnh hưởng ngược lại của tăng huyết áp lên nồng độ 25 (OH) D vẫn chưa rõ ràng.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả nồng độ 25 (OH) D và tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có tăng huyết áp và không huyết áp không có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Zelin Li và cộng sự cho thấy không có khác biệt giữa huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ở bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D (bảng 3.28 và 3.29) [81], tương tự với kết quả nghiên cứu của Nuria và cộng sự : không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTĐ có thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D [10].

Liên quan giữa thói quen hoạt động thể lực và phác đồ điều trị với thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D trung bình

Về liên quan giữa chế độ hoạt động thể lực với vitamin D:

Hoạt động thể lực đều đặn là một yếu tố góp phần cải thiện vitamin D cơ thể, nghiên cứu của Elham Ehramposh và cộng sự trên bệnh nhân hội chứng chuyển hóa cho kết quả: hoạt động thể lực ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D vừa và nặng thấp hơn có ý nghĩa thống kê với bệnh nhân thiếu vitamin D nhẹ [45], nghiên cứu của Yosria E và cộng sự trên bệnh nhân ĐTĐ cũng cho kết quả: nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân ĐTĐ có hoạt động thể lực đều đặn cao hơn bệnh nhân không hoạt động thể lực đều đặn, kết quả rất có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ [14].

Những kết quả nghiên cứu trên tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi: tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có chế độ HĐTL tốt là 58,3%; ở bệnh nhân HĐTL không tốt là 72,5%; $p = 0,067$, nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân HĐTL tốt là $29,31 \pm 7,63$; trong khi đó ở bệnh nhân HĐTL không tốt là $26,93 \pm 6,29$; kết quả có ý nghĩa thống kê với $p = 0,044$ (bảng 3.30 và 3.31).

Về phác đồ điều trị đái tháo đường với vitamin D:

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy: tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân chỉ điều trị bằng thuốc uống là 57,9%, ở bệnh nhân điều trị bằng insulin là 74%; sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê, đồng thời nồng độ 25 (OH) D ở nhóm bệnh nhân chỉ điều trị bằng thuốc uống hạ đường huyết cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân đã điều trị duy trì bằng insulin (bảng 3.30 và 3.31). Hiện chưa có nghiên cứu giải thích về tác động của phác đồ điều trị lên nồng độ 25 (OH) D cơ thể, tuy nhiên những bệnh nhân điều trị bằng insulin là những bệnh nhân đã điều trị lâu năm, với những biến chứng của ĐTĐ xuất hiện nhiều hơn, đây cũng là những yếu tố có liên quan đến khả năng gia tăng tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường.

4.3.1.2. Tương quan giữa các biến nghiên cứu với nồng độ 25 (OH) D

Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với một số đặc điểm nhân trắc học

Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với thời gian mắc đái tháo đường, tuổi phát hiện đái tháo đường và tuổi bệnh nhân hiện tại

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch với thời gian mắc ĐTĐ với $p=0,079$; $r=-0,120$, kết quả chúng tôi có ý nghĩa thống kê thấp (bảng 3.32), nhưng cũng cho thấy mối tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với thời gian phát hiện ĐTĐ típ 2, kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Yogita Dhas và cộng sự: thời gian phát hiện ĐTĐ tương quan nghịch với nồng độ 25 (OH) D với $p < 0,001$ [39]. Nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih với kết quả: tỷ lệ bệnh nhân có thời gian phát hiện ĐTĐ dưới 5 năm ở nhóm thiếu vitamin D cao hơn nhóm bệnh nhân không thiếu vitamin D với $p=0,002$ [121], một nghiên cứu khác của Joergensen và cộng sự lại cho kết quả trung vị thời gian mắc ĐTĐ ở bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D $\leq 13,9$ nmol/l cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân $\geq 13,9$ nmol/l [68]. Những kết quả nghiên cứu này cũng gián tiếp cho thấy bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D thấp thì thường có thời gian phát hiện ĐTĐ típ 2 lâu hơn, tuy nhiên hệ số tương quan r thấp cũng cho thấy thay đổi nồng độ 25 (OH) D theo thời gian phát hiện ĐTĐ là không quá nhiều.

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy không có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ 25 (OH) D với tuổi, tuổi phát hiện đái tháo đường.

Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với BMI và vòng bụng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch rất có ý nghĩa thống kê với BMI, $p = 0,01$; $r = -0,176$ (bảng 3.32), kết quả nghiên cứu chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Kaili Yang và cộng sự [145] và nghiên cứu của Malgorzata Gorska-Ciebiada và cộng sự [54] đều cho kết quả nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với BMI.

Các nghiên cứu của Eman S. Arafat trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 và cho kết quả nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với cả BMI và vòng bụng [17], khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi 25 (OH) D tương quan nghịch với BMI và vòng bụng, tuy nhiên chỉ mối tương quan giữa 25 (OH) D với BMI có nghĩa thống kê còn mối tương quan với vòng bụng không có ý nghĩa thống kê, dù phân tích chi bình phương cho thấy bệnh nhân béo bụng có tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn và có ý nghĩa thống kê, sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của Eman S. Arafat chỉ riêng trên đối tượng phụ nữ mắc đái tháo đường, đồng thời thể trạng bệnh nhân ĐTĐ tại Việt Nam cũng có sự khác biệt với các vùng khác.

Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D và các chỉ số lipid

Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch rất có ý nghĩa thống kê với TC, TG, tỷ TC/HDL với p và hệ số r lần lượt là 0,006 và -0,186; 0,004 và -0,198; 0,010 và -0,176 (bảng 3.33) kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Liu Yaqiong - 25 (OH) D tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ TC, TG [147], và kết quả nghiên cứu của Yogita Dhas và Kaili Yang - 25 (OH) D tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ TG [145], [39]. Kết quả chúng tôi cho thấy mặc dù trị số p rất có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên hệ số tương quan r trong phạm vi tương quan yếu, cho

thấy mối tương quan là chặt chẽ tuy nhiên phạm vi biến thiên của nồng độ 25 (OH) D theo nồng độ TC và tỷ TC/HDL là không quá nhiều.

Đối với tỷ TC/HDL hiện chưa có nghiên cứu đánh giá tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với tỷ TC/HDL tuy nhiên các nghiên cứu của Chao-Wu Xiao và của Marisa Censani cho thấy người có nồng độ 25 (OH) D thấp hơn thì có tỷ TC/HDL cao hơn [28], [142].

Không có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ 25 (OH) D với HDL-C, LDL-C và tỷ LDL/HDL (bảng 3.33).

Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D và hsCRP

Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với hsCRP với $p=0,018$; $r=-0,162$ (bảng 3.34), kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Malgorzata Gorska-Ciebiada [54].

Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với các chỉ số đường huyết kháng insulin, và chức năng tế bào beta tụy

Đối với các chỉ số glucose máu đói, HbA1c và insulin máu đói: Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch rất có ý nghĩa thống kê với các chỉ số Go; insulin máu đói; HbA1c (bảng 3.34).

Đối với chỉ số HOMA-IR: Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch với HOMA-IR tuy nhiên trị số p không có ý nghĩa thống kê.

Hệ số r lần lượt là: -0,230; -0,171 và -0,218 các hệ số tương quan đều ở phạm vi tương quan yếu, cho thấy mặc dù các yếu tố Go, HbA1c, insulin máu đói rất có ý nghĩa thống kê với nồng độ 25 (OH) D, tuy nhiên mức độ biến thiên của nồng độ 25 (OH) D theo các chỉ số trên là không cao.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Essam H Jiffri [66], Yosria E [14] trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 và Liu Yaqiong trên bệnh nhân ĐTĐ thai kỳ, đều cho thấy nồng độ 25 (OH) tương quan nghịch với Go, Io, HbA1c và HOMA-IR [147]. Kết quả nghiên cứu chúng tôi chưa cho thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số HOMA-IR ở nhóm bệnh nhân chỉ sử dụng thuốc uống hạ đường huyết, nguyên nhân có thể

đến từ việc loại đi nhóm bệnh nhân sử dụng insulin dẫn đến lượng bệnh nhân còn lại không đủ lớn, bên cạnh đó đa số bệnh nhân tham gia nghiên cứu là bệnh nhân thăm khám thường xuyên tại phòng khám, việc điều trị bằng thuốc hạ đường huyết cho bệnh nhân có thể bị thay đổi thường xuyên do ảnh hưởng của nguồn cung thuốc, do đó ảnh hưởng đến chỉ số HOMA-IR của bệnh nhân

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng không cho thấy mối liên quan giữa nồng độ 25 (OH) D với chỉ số HOMA-%B trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 chỉ sử dụng thuốc uống hạ đường huyết.

Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với chức năng thận

Giữa nồng độ 25 (OH) D và các chỉ số về chức năng thận như mức lọc cầu thận, ure và albumin niệu không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê (bảng 3.35), nguyên nhân có thể do 94.9% bệnh nhân tham gia nghiên cứu thuộc bệnh thận mạn giai đoạn 1-3, nên mối liên quan giữa nồng độ 25 (OH) D và chức năng thận chưa được thể hiện rõ ràng, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của So-hyeon Hong và cộng sự: không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ 25 (OH) D trung bình và mức lọc cầu thận [62]. Nghiên cứu của Wei-Jing Zhao trên 815 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 cho kết quả giữa các nhóm bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D từ thấp đến cao, không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ creatinine huyết thanh và BUN giữa các nhóm, đồng thời tỷ lệ thiếu vitamin D giữa các nhóm có albumin niệu bình thường, microalbumin và macroalbumin niệu cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [151]. Nghiên cứu của Debika Nandi-Munshi trong khuôn khổ nghiên cứu NHANES trên 8789 người tham gia gồm người khỏe mạnh mà bệnh nhân ĐTĐ típ 1 cho thấy: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ albumin niệu giữa các nhóm nồng độ 25 (OH) D khác nhau, đồng thời nghiên cứu cũng cho kết luận không tìm thấy mối liên hệ giữa albumin niệu và vitamin D trong nhóm đối tượng nghiên cứu [98].

4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng lên nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

4.3.2.1. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng lên nồng độ 25 (OH) D ở bệnh nhân đái tháo đường ***Ảnh hưởng của các yếu tố nhân trắc học và bệnh kèm lên nồng độ 25 (OH) D***

Mô hình hồi quy đa biến gồm các yếu tố: tuổi, thời gian đái tháo đường, giới tính, BMI, vòng bụng, tăng huyết áp cho thấy giới tính, BMI có tác động độc lập có ý nghĩa thống kê đến nồng độ 25 (OH) D (bảng 3.36).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu khác, mô hình phân tích đa biến liên quan giữa nồng độ 25 (OH) D và một số yếu tố ở bệnh nhân ĐTĐ của Hussain Darraj và cộng sự cho kết quả giới tính nữ làm tăng nguy cơ thiếu vitamin D với $p=0,002$ [37]. Phân tích đơn biến trong nghiên cứu của Maria Creusa Rolim và cộng sự cũng cho kết quả béo phì ảnh hưởng độc lập lên thiếu vitamin D với $p=0,02$ [117].

Mô hình phân tích đa biến của chúng tôi cũng cho kết quả thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ có tác động lên nồng độ 25 (OH) D với $p=0,051$, nghiên cứu của Manal S. Fawzy trên bệnh nhân ĐTĐ cũng cho kết quả tương tự nhưng t giá $p=0,544$ không có ý nghĩa thống kê, trường hợp này có thể vì dù thời gian mắc ĐTĐ kéo dài có làm tăng các yếu tố liên quan với thiếu vitamin D tuy nhiên phác đồ điều trị và tuân thủ điều trị của mỗi bệnh nhân là không giống nhau, nên tác động của thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ lên nồng độ 25 (OH) D chưa quá rõ ràng.

Ảnh hưởng của lipid máu lên nồng độ 25 (OH) D

Trong mô hình hồi quy đa biến gồm TC, TG, LDL-C và tỷ LDL/HDL cho thấy TG tác động độc lập có ý nghĩa thống kê đến nồng độ 25 (OH) D (bảng 3.37), mối liên quan giữa TC, LDL-C và tỷ LDL/HDL và nồng độ 25 (OH) D không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với

kết quả nghiên cứu Kaili Yang, phân tích mô hình hồi quy đa biến gồm các yếu tố FPG, H2PG, TG, TC, LDL-C, HDL-C, WC, Ca, tuổi, giới và BMI cho kết quả TG tác động độc lập có ý nghĩa thống kê đến nồng độ 25 (OH) D, TC, LDL-C và nồng độ 25 (OH) D không có ý nghĩa thống kê [145] nghiên cứu của Sushant Pokhrel và cộng sự trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 với mô hình gồm HbA1c, Go, TG, TC, HDL-C và non-HDL-C cũng cho kết quả tương tự [110].

Ảnh hưởng của glucose máu đói, HbA1c lên nồng độ 25 (OH) D

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy, nồng độ glucose máu đói tác động nghịch chiều lên nồng độ 25 (OH) D với $p=0,054$ (bảng 3.38); mặc dù trị số p chưa đạt 0,05 tuy nhiên vẫn cho thấy ảnh hưởng nhất định của glucose máu đói lên nồng độ 25 (OH) D cơ thể. Nghiên cứu tương tự của Yogita Dha cho kết quả glucose máu đói tác động nghịch chiều lên 25 (OH) D với trị số p rất có ý nghĩa thống kê [39], trong khi đó nghiên cứu của Sushant Pokhrel cũng cho kết quả, tình trạng tăng glucose máu làm tăng nguy cơ thiếu vitamin D với $p=0,085$ [110], cho thấy glucose máu đói có ảnh hưởng nhất định lên tình trạng vitamin D cơ thể.

Đối với HbA1c, nghiên cứu chúng tôi không cho thấy tác động có ý nghĩa thống kê của HbA1c lên nồng độ 25 (OH) D cơ thể, nguyên nhân có thể vì sự thay đổi của HbA1c cơ thể là rất chậm so với nồng độ 25 (OH) D, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân ĐTĐ típ 2 với thời gian phát hiện ĐTĐ khác biệt khá lớn, cộng với thói quen ăn uống của bệnh nhân ĐTĐ của Việt Nam thường kém quy chuẩn hơn so với các nước phát triển, do đó khó bảo đảm lượng vitamin và đường dung nạp qua ăn uống được tối ưu hóa. Nghiên cứu tương tự của Firoj Hossain và cộng sự trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 mới phát hiện cho thấy HbA1c có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên nồng độ 25 (OH) D cơ thể [63], trong khi đó phân tích đa biến trong nghiên cứu của Maria Creusa Rolim lại không cho thấy ảnh hưởng của HbA1c lên 25 (OH) D ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2. Cho thấy có sự khác biệt về kết quả giữa những bệnh nhân ĐTĐ típ 2 khác nhau ở các vùng địa lý khác nhau

Ảnh hưởng chức năng thận lên nồng độ 25 (OH) D

Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả: các yếu tố như mức lọc cầu thận, ure và albumin niệu không có sự ảnh hưởng độc lập có ý nghĩa thống kê lên nồng độ 25 (OH) D (bảng 3.39) .

Các mô hình khác nhau với các biến tham gia khác nhau cho kết quả khác nhau, mô hình hồi quy đa biến của Savas Sipahi gồm có creatinin huyết thanh, mức lọc cầu thận tỷ albumin:creatinine, acid uric huyết thanh và HbA1c cho kết quả: creatinine huyết thanh và mức lọc cầu thận không có sự ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên nồng độ 25 (OH) D , tỷ albumin:creatinine có tác động nghịch chiều có ý nghĩa thống kê lên nồng độ 25 (OH) D [127]. Mô hình hồi quy đa biến trong nghiên cứu của So-hyeon Hong và cộng sự gồm: HbA1c, TC, TG, LDL-C, HDL-C, mức lọc cầu thận, và tỷ albumin: creatinine cho kết quả: ở mô hình 1 chỉ điều chỉnh theo độ tuổi thì mức lọc cầu thận có tác động nghịch chiều có ý nghĩa thống kê lên nồng độ 25 (OH) D , ở mô hình 2, sau khi thêm vào các yếu tố điều chỉnh khác như canxi, phospho, thời gian đái tháo đường... thì sự tác động của mức lọc cầu thận lên nồng độ 25 (OH) D không có ý nghĩa thống kê, ở cả 2 mô hình tỷ albumin:creatinine đều tác động nghịch chiều có ý nghĩa thống kê lên nồng độ 25 (OH) D [62].

4.3.2.2 Mô hình dự báo nguy cơ thiếu vitamin D và yếu tố nguy cơ thiếu vitamin D ở những nhóm bệnh nhân có đặc điểm riêng

Mô hình dự báo thiếu vitamin D

Tiêu chí chọn biến số độc lập: các biến số có ý nghĩa phân tích trong đơn biến $< 0,2$ được ưu tiên đưa vào mô hình.

Mô hình lựa chọn tiếp cận từng bước, để loại dần các biến độc lập ít có ý nghĩa trong mô hình với $p < 0,1$ được giữ lại.

Những yếu tố được giữ lại đưa vào mô hình rút gọn bao gồm: giới tính, thời gian mắc đái tháo đường, BMI, nồng độ TC, Go.

Hiện các mô hình hồi quy đa biến về các yếu tố ảnh hưởng lên 25 (OH) D ở bệnh nhân ĐTĐ trên thế giới không hoàn toàn giống nhau về các yếu tố tham gia mô hình, và cũng không có nghiên cứu đưa ra mô hình giống hoàn toàn với mô hình hồi quy đa biến trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên các yếu tố tham gia trong mô hình dự báo của chúng tôi đều cho thấy có ảnh hưởng lên nồng độ 25 (OH) D hoặc tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân ĐTĐ trong các nghiên cứu khác.

Kết quả bảng 3.40 cho thấy: Về giới tính, mô hình chúng tôi cho thấy bệnh nhân nữ có nguy cơ thiếu vitamin D gấp 2,062 lần bệnh nhân nam, với $p=0,031$. Mô hình trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của Hussain Darraj bệnh nhân nữ có nguy cơ thiếu vitamin D gấp 2,34 lần so với bệnh nhân nam với $p=0,002$ [37].

Đối với chỉ số BMI, mô hình nghiên cứu của Maria Creusa Rolim và cộng sự cho kết quả bệnh ĐTĐ típ 2 có BMI ≥ 30 kg/m² thì nguy cơ thiếu vitamin D gấp 2,55 lần bệnh nhân có BMI dưới 30 với $p=0,07$ [117]. Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả tương tự với bệnh nhân có BMI ≥ 23 kg/m² thì nguy cơ thiếu vitamin D cao gấp 4,992 lần bệnh nhân có BMI dưới 23 với ý nghĩa thống kê cao, sự khác biệt ở đây có thể do nghiên cứu của Maria Creusa Rolim tiến hành trên người Brazil, còn nghiên cứu chúng tôi nghiên cứu trên người thuộc miền Trung Việt Nam, có sự khác biệt lớn về thể trạng và chủng tộc.

Đối với thời gian đái tháo đường, mô hình chúng tôi cho kết quả, người mắc bệnh ĐTĐ từ 10 năm trở lên có nguy cơ thiếu vitamin D gấp 2,238 lần người mắc bệnh ĐTĐ dưới 10 năm, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Thuraya A. Alaidarous và cộng sự: phân tích hồi quy cho thấy thời gian mắc ĐTĐ là yếu tố dự báo nguy cơ thiếu vitamin D với OR=0,05 và $p=0,001$ [9].

Đối với cholesterol toàn phần, phân tích hồi quy của Sushant Pokhrel cho thấy nồng độ TC tác động nghịch chiều lên nồng độ 25 (OH) D với $\beta=-$

0,160 và $p=0,001$ [110]. Mô hình của chúng tôi cho thấy, bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có nồng độ TC ở mức cao thì nguy cơ thiếu vitamin D gấp 3,346 bệnh nhân ĐTĐ có nồng độ TC ở mức thấp với $p=0,001$.

Đối với glucose máu đối nghiên cứu của Sushant Pokhrel cho thấy Go tác động nghịch chiều lên 25 (OH) D với $\beta = -0,119$, $p=0,011$, đồng thời mô hình đa biến cho thấy bệnh nhân ĐTĐ có Go cao thì nguy cơ thiếu vitamin D gấp 1,735 lần bệnh nhân có Go thấp [110]; nghiên cứu chúng tôi cho kết quả tương tự: so với bệnh nhân có $Go < 7\text{mmol/l}$, bệnh nhân có $Go \geq 7\text{mmol/l}$ có nguy cơ thiếu vitamin D gấp 2,285 lần với $p=0,015$.

Mô hình chúng tôi dự báo nguy cơ thiếu vitamin D với độ nhạy là 78,79%, độ đặc hiệu 62,20%; giá trị dự báo dương tính 77,04%; giá trị dự báo âm tính 64,56% với diện tích dưới đường cong = 0,780, mức độ dự báo tốt (bảng 3.41).

Phân tích nguy cơ thiếu vitamin D theo giới tính bệnh nhân và theo tình trạng thừa cân béo phì

Phân tích yếu tố nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ

Kết quả nghiên cứu như đã nêu ở trên của chúng tôi cho thấy, bệnh nhân nữ có nồng độ 25 (OH) D thấp hơn bệnh nhân nam, đồng thời tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân nữ cũng cao hơn bệnh nhân nam; về phương diện dịch tễ học, tỷ lệ bệnh nhân nữ mắc các bệnh lý chuyển hóa cũng cao hơn bệnh nhân nam.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng lên tình trạng thiếu vitamin D ở 2 nhóm bệnh nhân nam và nữ (bảng 3.42) cho thấy:

Đối với chỉ số BMI, bệnh nhân thừa cân béo phì ở cả bệnh nhân nam lẫn bệnh nhân nữ đều có nguy cơ thiếu vitamin D cao hơn so với bệnh nhân không thừa cân béo phì; nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân nam cao gấp 6,416 lần

và ở bệnh nhân nữ cao gấp 4,727 lần bệnh nhân cùng giới không thừa cân béo phì, kết quả phân tích ở cả 2 nhóm bệnh nhân đều có ý nghĩa thống kê.

Đối với chỉ số cholesterol toàn phần, nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân có nồng độ TC máu cao ở bệnh nhân nữ cao hơn và có ý nghĩa thống kê hơn bệnh nhân nam, với nguy cơ cao gấp 4,712 lần ở bệnh nhân nữ và $p = 0,002$, trong khi đó bệnh nhân nam có TC cao có nguy cơ thiếu vitamin D cao gấp 2,711 so với bệnh nhân cùng giới có TC trong giới hạn bình thường, với $p = 0,095$

Đối với bệnh nhân nam, yếu tố điều trị bằng insulin là yếu tố nguy cơ với thiếu vitamin D, cao gấp 5,19 lần bệnh nhân nam chỉ điều trị bằng thuốc uống với $p = 0,025$; trong khi đó yếu tố sử dụng insulin với thiếu vitamin D ở bệnh nhân nữ không có ý nghĩa.

Đối với yếu tố thời gian phát hiện đái tháo đường, bệnh nhân nữ có thời gian phát hiện ĐTĐ trên 10 năm có nguy cơ thiếu vitamin D cao hơn so với bệnh nhân nữ phát hiện ĐTĐ từ 10 năm trở lại, với chỉ số nguy cơ $OR = 5,01$, kết quả đều có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó ở bệnh nhân nam lại không cho thấy tác động có ý nghĩa thời gian phát hiện ĐTĐ lên nguy cơ thiếu vitamin D.

Hiện chưa có nghiên cứu tương tự phân tích hồi quy đa biến nguy cơ thiếu vitamin D ở 2 nhóm bệnh nhân ĐTĐ giới tính nam và nữ riêng biệt.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng lên tình trạng thiếu vitamin D ở 2 nhóm bệnh nhân thừa cân béo phì và không thừa cân béo phì

Kết quả bảng 3.43 cho thấy, ở bệnh nhân thừa cân béo phì, độ tuổi của bệnh nhân không có tác động có ý nghĩa lên tình trạng thiếu vitamin D. Phân tích trên bệnh nhân không thừa cân béo phì cho thấy, so với bệnh nhân có độ tuổi dưới 60 tuổi, bệnh nhân có độ tuổi từ 80 tuổi trở lên có nguy cơ thiếu vitamin D gấp 7,927 lần với $p = 0,006$.

Bệnh nhân có TC cao, với bất kỳ nhóm BMI nào đều có nguy cơ thiếu vitamin D cao hơn bệnh nhân có TC trong giới hạn bình thường với p cùng

bằng 0,008. Tuy nhiên nguy cơ thiếu vitamin D ở nhóm bệnh nhân thừa cân béo phì là cao hơn với $OR=10,278$ trong khi ở bệnh nhân không thừa cân béo phì nguy cơ chỉ cao gấp 3,754 lần.

Ở bệnh nhân không thừa cân béo phì, cái yếu tố HbA1c cao và điều trị insulin là yếu tố nguy cơ với thiếu vitamin D, nguy cơ cao gấp 3,726 đối với bệnh nhân có $HbA1c \geq 7\%$ và gấp 6,259 đối với bệnh nhân đang điều trị bằng insulin, kết quả có ý nghĩa thống kê. Những yếu tố này không có ý nghĩa với tình trạng thiếu vitamin D ở bệnh nhân thừa cân béo phì.

Hiện chưa có nghiên cứu tương tự phân tích hồi quy đa biến nguy cơ thiếu vitamin D ở 2 nhóm bệnh nhân ĐTĐ thừa cân béo phì và không thừa cân béo phì riêng biệt.

4.3.3. Phân tích liên quan giữa thiếu vitamin D và ảnh hưởng nồng độ 25 (OH) D với một số yếu tố nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

4.3.3.1. Khác biệt một số chỉ số nghiên cứu giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D

Khác biệt BMI và vòng bụng giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D: Giữa thừa cân béo phì và thiếu vitamin D có các yếu tố nguy cơ chung như lười vận động, ít hoạt động ngoài trời. Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả bệnh nhân thiếu vitamin D có chỉ số BMI trung bình cao hơn bệnh nhân không thiếu vitamin D với $p=0,020$, tuy nhiên khác biệt về chỉ số vòng bụng giữa 2 nhóm bệnh nhân này không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.44); nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với các nghiên cứu của Surya Prakash Bhatt và cộng sự (2018) trên bệnh nhân tiền ĐTĐ cho kết quả BMI trung bình ở bệnh nhân thiếu vitamin D nặng là $27,5 \pm 4,5$; bệnh nhân thiếu vitamin D nhẹ là $26,5 \pm 5,3$ trong khi đó bệnh nhân không thiếu vitamin D là $25,5 \pm 4,9$ với $p=0,01$ [23].

Khác biệt các chỉ số lipid và hsCRP giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D: Cùng với thừa cân béo phì, rối loạn lipid

máu cũng có những yếu tố nguy cơ chung tương tự với thiếu vitamin D, do đó bệnh nhân thiếu vitamin D có thể có các chỉ số lipid máu cao hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Nồng độ TC trung bình ở bệnh nhân thiếu vitamin D là $4,72 \pm 1,21$, cao hơn ở bệnh nhân không thiếu vitamin D là $4,24 \pm 0,98$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.45). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Kaili Yang và cộng sự [145]. Trung vị tỷ TC/HDL ở bệnh nhân thiếu vitamin D là 4,01; ở bệnh nhân không thiếu vitamin D là 3,57; khác biệt có ý nghĩa thống kê; $p = 0,035$, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của Chao-Wu Xiao và cộng sự (2016), người có nồng độ 25 (OH) D thấp hơn thì có tỷ TC/HDL cao hơn và khác biệt rất có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ [142]. Sự khác biệt về nồng độ trung bình hoặc trung vị các chỉ số LDL-C, HDL-C, TG giữa 2 nhóm thiếu vitamin D và không thiếu vitamin D không có ý nghĩa thống kê, do khác biệt về chủng tộc và thói quen ăn uống sinh hoạt nên dù thiếu vitamin D có liên quan với rối loạn lipid máu tuy nhiên mối liên quan với các thành phần lipid máu vẫn có sự khác biệt giữa các nghiên cứu khác nhau

Trung vị chỉ số hsCRP giữa nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D và không thiếu vitamin D không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.45), tuy nhiên phân tích tương quan của chúng tôi lại cho thấy hsCRP tương quan nghịch với 25 (OH) D, nguyên nhân có thể vì điểm cắt 30ng/ml đối với tiêu chuẩn đánh giá thiếu vitamin D có thể chưa phù hợp hoàn toàn để phản ánh sự chênh lệch nồng độ hsCRP giữa 2 nhóm bệnh nhân.

Khác biệt Io, Go, HbA1C giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D:

- Phân tích trên bệnh nhân ĐTĐ không sử dụng insulin; trung vị insulin máu đói ở bệnh nhân thiếu vitamin D là 11,90; ở bệnh nhân không thiếu vitamin D là 9,83; khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.46). nghiên

cứu chúng tôi có kết quả tương đồng với nghiên cứu của Salome Sadat Salehi và cộng sự :khác biệt insulin máu đói ở bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D thấp và cao hơn không có ý nghĩa thống kê

Đối với glucose máu đói, các nghiên cứu của Nuria Alcubierre, Salome Sadat Salehi (2019) [10], [120] cho thấy bệnh nhân ĐTĐ ở nhóm có nồng độ 25 (OH) D cao hơn thì có Go thấp hơn có ý nghĩa thống kê, kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi: trung vị Go ở bệnh nhân thiếu vitamin D là 8,11 mmol/l; ở bệnh nhân có vitamin D lý tưởng là 7,24 mmol/l; khác biệt rất có ý nghĩa thống kê, $p=0,004$ (bảng 3.46).

Trung vị HbA1c ở bệnh nhân thiếu vitamin D là 7,53%; ở bệnh nhân không thiếu vitamin D là 7,1%; $p= 0,047$ (bảng 3.46). Kết quả nghiên cứu chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Salome Sadat Salehi (2017) và nghiên cứu của Essam H Jiffri cũng cho kết quả, chỉ số HbA1c trung bình ở nhóm bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D thấp thì cao hơn so với nhóm bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D cao, kết quả này ở 2 nghiên cứu đều có ý nghĩa thống kê [66], [120].

Khác biệt chỉ số HOMA-IR và HOMA-%B giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D: Vitamin D tham gia cải thiện kháng insulin qua nhiều cơ chế, bên cạnh đó các yếu tố như béo phì, lười vận động và ít hoạt động ngoài trời là yếu tố nguy cơ chung của thiếu vitamin D và kháng insulin, nghiên cứu chúng tôi cho kết quả: trung vị của HOMA-IR ở bệnh nhân thiếu vitamin D là 6,84; ở bệnh nhân không thiếu vitamin D là 4,34; $p=0,031$ (bảng 3.47). Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Chao-Wu Xiao và nghiên cứu của Elham Ehrampoush [45], [142].

Nghiên cứu chúng tôi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị chỉ số HOMA-%B ở giữa 2 nhóm bệnh nhân có thiếu vitamin D và không thiếu vitamin D (bảng 3.47). Nguyên nhân có thể vì ảnh hưởng của phác

đồ điều trị đái tháo đường lên chức năng tế bào beta, do đó chưa làm rõ được mối liên quan giữa thiếu vitamin D và chức năng tế bào beta

Khác biệt các chỉ số chức năng thận giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giữa 2 nhóm thiếu vitamin D và không thiếu vitamin D, trung vị của ure, albumin niệu và trung bình của mức lọc cầu thận không có khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.48) nguyên nhân có thể vì đa số bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi đều ở bệnh thận mạn giai đoạn 3b trở lại, trong giai đoạn này nồng độ vitamin D chưa có sự thay đổi rõ ràng do đó chưa thể hiện được mối liên quan giữa vitamin D với các chỉ số chức năng thận

4.3.2. Ảnh hưởng của thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D lên một số yếu tố nghiên cứu

Đối với thừa cân béo phì:

Béo phì là một trong những nguyên nhân làm giảm lượng 25 (OH) D trong tuần hoàn thông qua việc tích trữ lượng lớn vitamin D trong các mô mỡ, bên cạnh đó tình trạng thiếu vitamin D cũng được nghiên cứu chứng minh làm tăng nguy cơ thừa cân béo phì, kết quả nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih và cộng sự: tỷ lệ thừa cân béo phì ở nhóm bệnh nhân thiếu vitamin D nặng, thiếu vitamin D nhẹ và không thiếu vitamin D lần lượt là 86%; 70% và 48,9% với $p < 0,001$ [121], nghiên cứu của Maria Creusa Rolim cũng cho thấy nồng độ 25 (OH) D tác động nghịch chiều có ý nghĩa thống kê lên BMI [117]. Phân tích đơn biến ảnh hưởng của tình trạng thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D lên TCBP và béo bụng cho thấy, thiếu vitamin D có liên quan có ý nghĩa thống kê với sự gia tăng nguy cơ béo phì và béo bụng, đồng thời sự gia tăng nồng độ 25 (OH) D cũng có liên quan có ý nghĩa thống kê với việc cải thiện nguy cơ TCBP và béo bụng ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 (bảng 3.49 và 3.50); mặc dù chưa thể khẳng định việc cải thiện tình trạng vitamin D cơ

thể dẫn đến cải thiện TCBP, tuy nhiên cũng có thể cho thấy mối liên quan trong việc cải thiện 2 yếu tố này ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

Đối với rối loạn lipid máu:

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy tình trạng thiếu vitamin D liên quan có ý nghĩa thống kê với sự gia tăng nguy cơ TC cao, đồng thời sự cải thiện nồng độ 25 (OH) D liên quan có ý nghĩa thống kê với sự giảm nguy cơ TC và TG máu cao (bảng 3.49 và 3.50). Cùng với béo phì, các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy cải thiện tình trạng thiếu vitamin D có liên quan với cải thiện nguy cơ rối loạn lipid máu, nghiên cứu của Ying Xiao và cộng sự trên 4284 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 cũng cho kết quả tỷ lệ rối loạn lipid máu ở bệnh nhân thiếu vitamin D là 67%; ở bệnh nhân không thiếu vitamin D là 58,7% với $p < 0,001$ [143], nghiên cứu của Dan Jin cũng cho kết quả nồng độ 25 (OH) D ở mức 50nmol/l trở lên liên quan có ý nghĩa thống kê với việc giảm các chỉ số TC, TG. Cho thấy việc cải thiện tình trạng vitamin D có mối liên quan với cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

Đối với glucose máu đói và HbA1c:

Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy vitamin D có thể cải thiện glucose máu qua nhiều cơ chế, các nghiên cứu lâm sàng cũng có kết quả tương tự, nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih cho kết quả: tỷ lệ bệnh nhân có $Go > 7\text{mmol/l}$ giảm dần ở bệnh nhân thiếu vitamin D nặng, thiếu vitamin D nhẹ và không thiếu vitamin D và tỷ lệ bệnh nhân có $HbA1c \geq 7\%$ ở 3 nhóm cũng tương tự lần lượt là 88%; 80%; 44,4% [121]. Nghiên cứu của Hussain Darraj cũng cho kết quả: thiếu vitamin D liên quan có ý nghĩa thống kê với việc tăng nguy cơ kiểm soát đường huyết kém [37]. Nghiên cứu chúng tôi cũng cho kết quả tương tự, thiếu vitamin D liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ glucose máu đói cao, đồng thời việc cải thiện nồng độ 25 (OH) D liên quan có ý nghĩa thống kê với việc giảm nguy cơ glucose máu đói cao và HbA1c cao, kết quả có ý nghĩa thống kê (bảng 3.49 và 3.50).

Đối với kháng insulin:

Vitamin D được nghiên cứu chứng minh có thể tham gia cả thiện tình trạng kháng insulin qua nhiều cơ chế, nghiên cứu lâm sàng của Jie Zhang và cộng sự trên 117 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 cho kết quả: nồng độ 25 (OH) D tác động nghịch chiều có ý nghĩa thống kê lên chỉ số HOMA-IR với $\beta = -0,314$, $p = 0,001$ [150], kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng thiếu vitamin D liên quan có ý nghĩa thống kê với tăng nguy cơ kháng insulin gấp 2,211 lần, đồng thời sự cải thiện nồng độ 25 (OH) D máu cũng liên quan có ý nghĩa thống kê với việc cải thiện chỉ số HOMA-IR ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 (bảng 3.49 và 3.50).

Đối với hsCRP:

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, thiếu vitamin D liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tăng hsCRP, đồng thời sự cải thiện nồng độ 25 (OH) D có liên quan có ý nghĩa thống kê với việc cải thiện hsCRP (bảng 3.49 và 3.50). Các nghiên cứu của khác có kết quả tương đồng nghiên cứu của chúng tôi có thể kể đến như nghiên cứu của Hyemi Lee trên 560 người Hàn Quốc cũng cho kết quả 25 (OH) D tác động nghịch chiều có ý nghĩa thống kê lên nồng độ hsCRP [76], Dan Jin: nồng độ 25 (OH) D ở mức 50nmol/l trở lên liên quan có ý nghĩa thống kê với việc giảm chỉ số hsCRP [67].

KẾT LUẬN

Qua khảo sát nồng độ 25 (OH) D huyết thanh trên 214 bệnh nhân đái tháo đường típ 2, chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Nồng độ 25 hydroxy vitamin D huyết thanh, tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm nghiên cứu, một số đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng ở bệnh nhân thiếu vitamin D.

1.1. Nồng độ 25 hydroxy vitamin D huyết thanh, tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

- Tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là 61,7%
- Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở nhóm nghiên cứu là $28,74 \pm 7,39$ ng/ml.
- Bệnh nhân nữ có nồng độ 25 (OH) D trung bình thấp hơn và tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân nam
- Bệnh nhân có thời gian phát hiện đái tháo đường hơn 10 năm có tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn và nồng độ 25 (OH) D trung bình thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân phát hiện ĐTĐ dưới 10 năm.

1.2 một số đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có thiếu vitamin D

- Về lâm sàng: Bệnh nhân thiếu vitamin D có tỷ lệ bệnh nhân nữ, bệnh nhân hoạt động thể lực không tốt, bệnh nhân phát hiện đái tháo đường > 10 năm, thừa cân béo phì, béo bụng cao hơn bệnh nhân không thiếu vitamin D.
- Về cận lâm sàng: Tỷ lệ bệnh nhân có $Go \geq 7\text{mmol/l}$, $HbA1c \geq 7\%$, và tỷ lệ bệnh nhân có TC cao, ở bệnh nhân có thiếu vitamin D cao hơn so với bệnh nhân không thiếu vitamin D.

2. Một số yếu tố liên quan với vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

2.1. Mối liên quan giữa nồng độ 25 hydroxy vitamin D và thiếu vitamin D với một số yếu tố ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

- Bệnh nhân với tình trạng thừa cân béo phì, béo bụng, TC máu cao, TG máu cao, $hsCRP > 3\text{mg/l}$, $Go \geq 7\text{ mmol/l}$, $HbA1c \geq 7\%$, kháng insulin theo chỉ số

HOMA-IR và hoạt động thể lực không tốt có nồng độ 25 (OH) D thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân có các chỉ số này ở phạm vi bình thường.

- Tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn ở các nhóm bệnh nhân thừa cân béo phì, béo bụng, TC máu cao, hsCRP > 3mg/l, Go $\geq$ 7mmol/l, kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR và bệnh nhân có chế độ hoạt động thể lực không tốt

- Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với các chỉ số BMI, TC, TG, TC/HDL, hsCRP, Io, Go, HbA1c

2.2. Các yếu tố ảnh hưởng nguy cơ thiếu vitamin D và mô hình đánh giá nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2

Các yếu tố giới tính nữ, phát hiện đái tháo đường trên 10 năm, thừa cân béo phì, nồng độ TC, Go cao tác động thuận chiều lên nguy cơ thiếu vitamin D. Mô hình đa biến dự báo nguy cơ thiếu vitamin D gồm có các yếu tố nêu trên có độ nhạy là 78,79%, độ đặc hiệu 62,20%; với diện tích dưới đường cong = 0,780.

Nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân nữ và bệnh nhân thừa cân béo phì:

Yếu tố đái tháo đường > 10 năm và TC máu cao tạo nguy cơ thiếu vitamin D cao hơn ở bệnh nhân nữ so với bệnh nhân nam. Yếu tố HbA1c cao và điều trị duy trì với insulin tạo nguy cơ thiếu vitamin D cao hơn ở bệnh nhân không thừa cân béo phì, yếu tố TC máu cao tạo nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân thừa cân béo phì.

2.3. Ảnh hưởng của thiếu vitamin D lên một số yếu tố nghiên cứu

- Bệnh nhân thiếu vitamin D có các chỉ số BMI, TC, TC/HDL, Go, HbA1c, HOMA-IR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không thiếu vitamin D

- Tình trạng thiếu vitamin D có liên quan với tăng nguy cơ thừa cân béo phì, béo bụng, TC máu cao, hsCRP > 3mg/l, Go $\geq$ 7mmol/l, và kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR

- Sự gia tăng nồng độ 25 (OH) D có liên quan với việc cải thiện nguy cơ thừa cân béo phì, béo bụng, các chỉ số TC, TG, TC/HDL, Go, hsCRP và HOMA-IR cao.

NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

- Vitamin D có quá nhiều yếu tố ảnh hưởng, do đó không thể loại trừ hết hay nghiên cứu một số yếu tố khó định lượng như ảnh hưởng của việc chiếu ánh sáng mặt trời lên da hoặc phân tích toàn diện chế độ ăn của các bệnh nhân.

- Nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa vitamin D với đái tháo đường và các yếu tố liên quan thông qua dạng lưu trữ chủ yếu của vitamin D là 25 hydroxy vitamin D, tuy nhiên hoạt động của vitamin D do 1,25 dihydroxy vitamin D phụ trách, nên đề tài không thể phản ánh hoàn toàn mối liên quan giữa vitamin D với đái tháo đường và các yếu tố liên quan.

- Nghiên cứu không thu thập được nhóm chứng ở người khỏe mạnh, do đó chưa thể so sánh tỷ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và người khỏe mạnh trong cùng một nghiên cứu.

KIẾN NGHỊ

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

- Cần định lượng nồng độ 25 (OH) D thường quy cho bệnh nhân đái tháo đường. Đặc biệt nếu bệnh nhân có một trong các yếu tố sau: bệnh nhân nữ, ít vận động, thừa cân béo phì, rối loạn lipid máu, kiểm soát đường huyết kém và bệnh nhân có thời gian phát hiện đái tháo đường hơn 10 năm.
- Nghiên cứu sâu hơn về hệ quả lâu dài của thiếu vitamin D trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và nghiên cứu điều trị bổ sung ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có thiếu hụt vitamin D.
- Xem thiếu vitamin D là yếu tố nguy cơ của thừa cân béo phì, rối loạn lipid máu, kiểm soát đường huyết kém ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

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

1. Thanh Tung Tran Huu, Huu Dang Tran, Thua Nguyen Tran, Bui Bao Hoang (2021), Relationship Between Vitamin D Status and the Relevant Parameters of Glucose in Patients with Type 2 Diabetes, *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 14, p 2489–2494.
2. Trần Hữu Thanh Tùng, Trần Hữu Dàng, Hoàng Bùi Bảo (2021),” Nghiên cứu mối liên quan giữa thiếu vitamin D với béo bụng và kháng insulin trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 tại Huế - Việt Nam”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế - Số 5, tập 11*, tr. 85-89.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ y tế (2020)”, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2”, tr 1- 8.
2. Bộ Y Tế (2014) *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành hóa sinh* Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr 147-546.
3. Nguyễn Trọng Nghĩa (2021) *Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25 hydroxy vitamin D huyết tương với tình trạng kháng insulin và hội chứng chuyển hóa* Luận án Tiến sỹ Y học Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế, tr 124-125.
4. Đỗ Thu Thảo, Vũ Bích Nga (2020) “Khảo sát nồng độ microalbumin và tổn thương võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 mới phát hiện”, *Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường* 41 - Năm 2020, tr 59-64.
5. Lê Quang Toàn (2016) *Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25 hydroxy vitamin 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 sỹ Y học Trường Đại học Y Hà Nội, tr 115.
6. VNHA/VSH (2018) “Định nghĩa và phân loại THA”, *Tóm tắt khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp ở người lớn của hội tim mạch Việt Nam phân hội THA Việt Nam 2018*, tr 6-7.

TIẾNG ANH

7. Abbott (2016) “Overview of Quality System and Manufacturing Information”, <https://www.accessdata.fda.gov/cdrh-ocs/pdf15/K153375.pdf> 30/12/2021.
8. ADA (2020) “Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetesd2020”, *Diabetes Care* 2020,43(Su, pp 11):, pp .14–31.

9. Alaidarous TA, Alkahtani NM, Aljuraiban GS, et al (2020) “Impact of the Glycemic Control and Duration of Type 2 Diabetes on Vitamin D Level and Cardiovascular Disease Risk”, *Journal of diabetes research* 8431976, pp 1-10.
10. Alcubierre N, Castelblanco E, Martínez-Alonso M, et al (2018) “Vitamin D deficiency is associated with poorer satisfaction with diabetes-related treatment and quality of life in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study”, *Health and quality of life outcomes* 16(1), pp 1-8.
11. AlHewishel MA, Bahgat M, Al Huwaiyshil A et al (2020) “25 (OH) D Serum Level in Non-Diabetic and Type II Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study”, *Cureus* 12(6), pp 1-9.
12. Aljack HA, Abdalla MK, Idris OF, Ismail AM. (2019). Vitamin D deficiency increases risk of nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 24, 47. pp 1-7.
13. AlQuaiz AM, Kazi A, Youssef RM, et al (2020) “Association between standardized vitamin 25 (OH) D and dyslipidemia: a community-based study in Riyadh Saudi Arabia”, *Environmental health and preventive medicine* 25(1) 4.
14. Aly YE, Abdou AS, Rashad MM, et al (2016) “Effect of exercise on serum vitamin D and tissue vitamin D receptors in experimentally induced type 2 Diabetes Mellitus”, *Journal of advanced research* 7(5), pp 671–679.
15. Anastassios G Pittas, Joseph Lau, Frank Hu (2007) “ The Role of Vitamin D and canxi in type 2 diabetesA systematic Review and Meta-Analysis”, *J Clin Endocrinol Metab.*, 92(6), pp 2017–2029.

16. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, et al (2014) “Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice”, *Molecular endocrinology (Baltimore Md.)* 28(1), pp 53–64.
17. Arafat ES, Taha IM, Kattan SW, et al (2020) “Associations between Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Vitamin D Receptor and Binding Protein”, *Journal of Diabetes Mellitus* 10(04), pp 222- 235.
18. Ardawi MS, Qari MH, Rouzi AA, et al (2011) “Vitamin D status in relation to obesity bone mineral density bone turnover markers and vitamin D receptor genotypes in healthy Saudi pre- and postmenopausal women”, *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 22(2), pp 463–475.
19. Asbaghi O, Kashkooli S, Choghakhori R, et al (2019) “Effect of canxi and vitamin D co-su, pp lementation on lipid profile of overweight/obese subjects: A systematic review and meta-analysis of the randomized clinical trials”, *Obesity Medicine* 15, pp 1-18
20. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, et al (2018) “Diabetes and lipid metabolism”, *Hormons (Athens Greece)* 17(1), pp 61–67.
21. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S(2011).”, NF-κB inflammation and metabolic disease”, *Cell metabolism* 13(1), pp 11–22. 21
22. Bando H, Taneda S, & Manda N (2021) ”Association between 25 Hydroxyvitamin D Concentrations and Lipid Profiles in Japanese with Type 2 Diabetes Mellitus”*Journal of nutritional science and vitaminology* 67(5), pp 266–272.
23. Bhatt SP, Misra A, Gulati S, et al (2018) “Lower vitamin D levels are associated with higher blood glucose levels in Asian Indian women with pre-diabetes: a population-based cross-sectional study in North India”, *BMJ open diabetes research & care* 6(1), pp 1-9.

24. Blumberg JM, Tzamelis I, Astapova I, et al (2006) "Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells", *The Journal of biological chemistry* 281(16), pp 11205–11213.
25. Calling S, Johansson SE, Wolff M, et al (2019).", The ratio of total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction in Women's health in the Lund area (WHILA): a 17-year follow-up cohort study", *BMC cardiovascular disorders* 19(1) 239, pp 1-9.
26. Campbell HM, Khan N, Cone C, et al (2011) "Relationship between diet exercise habits and health status among patients with diabetes", *Research in social & administrative pharmacy : RSAP* 7(2), pp 151–161.
27. CDC (2008) "Fat-Soluble Vitamins & Micronutrients: Vitamin " *National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population 1999–2000*, pp 60 – 70.
28. Censani M, Hammad HT, Christos PJ, et al (2018) "Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children With Obesity", *Global pediatric health* 5, pp 1-6.
29. Cernea S, Dobreanu M (2013) "Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical and clinical implications", *Biochimica Medica* 23(3), pp 266-280.
30. Chen S, Swier VJ, Boosani CS, et al (2016) "Vitamin D Deficiency Accelerates Coronary Artery Disease Progression in Swine", *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology* 36(8), pp 1651–1659.
31. Chih-Chien, Sung Min-Tser, Liao Kuo-Cheng, et al (2012) "Role of Vitamin D in Insulin Resistance " *Journal of Biomedicine and Biotechnology Volume 2012 Article ID 634195*, pp 1-11.
32. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, et al (2005) "Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study", *Archives of internal medicine* 165(9), pp 997–1003.

33. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al (2016) "Vitamin D: Metabolism Molecular Mechanism of Action and Pleiotropic Effects", *Physiological reviews* 96(1), pp 365–408.
34. Cline J (2012) "Canxi and vitamin d metabolism deficiency and excess", *Topics in companion animal medicine* 27(4), pp 159–164.
35. Dall'Agnol A, Brondani LA, Cancelier V, et al (2020) "Lower serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with impaired glomerular filtration rate in type 2 diabetes patients", *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 11, pp 1-9.
36. Danescu LG, Levy S, Levy J(2009) "Vitamin D and diabetes mellitus", *Endocrine* 35(1), pp 11–17.
37. Darraj H, Badedi M, Poore KR, et al (2019) "Vitamin D deficiency and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in Jazan City Saudi Arabia", *Diabetes metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 12, pp 853–862.
38. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al (2010) "Selective vitamin D receptor activation with paricanxitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial", *Lancet (London England)* 376(9752), pp 1543–1551.
39. Dhas Y, Banerjee J, Damle G, et al (2019) "Association of vitamin D deficiency with insulin resistance in middle-aged type 2 diabetics", *Clinica chimica acta, international journal of clinical chemistry* 492, pp 95–101.
40. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee Punthakee Z, Goldenberg R, & Katz P(2018) "Definition Classification and Diagnosis of Diabetes Prediabetes and Metabolic Syndrome", *Canadian journal of diabetes* 42 Su, pp S10–S15.
41. Dong Mei-juan, Liu Yuan-yuan, Yao Di, et al (2017) "Association of serum vitamin D with insulin resistance and inflammatory factors in initially diagnosed with type 2 diabetes mellitus", *Jmed Postgra* .10, pp 1057-1060.

42. Dou D, Yang B, Gan H, et al (2019) “Vitamin D supplementation for the improvement of vascular function in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials”, *International urology and nephrology* 51(5), pp 851–858.
43. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, et al (2012) “Volumetric dilution rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity”, *Obesity (Silver Spring Md.)* 20(7), pp 1444–1448.
44. Dziedzic EA, Przychodzeń S, Dąbrowski M (2016) “The effects of vitamin D on severity of coronary artery atherosclerosis and lipid profile of cardiac patients”, *Archives of medical science : AMS* 12(6), pp 1199–1206.
45. Ehrampoush E, Mirzay Razzaz J, Arjmand H, et al (2021) “The association of vitamin D levels and insulin resistance”, *Clinical nutrition ESPEN* 42 325–332.
46. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al (2013) “Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease”, *Alimentary pharmacology & therapeutics* 38(3), pp 246–254.
47. Elsafty Ahmed, Shamma Samir, Mahmoud Mohamed, et al (2018) “Specific Cutoffs for HOMA1-IR HOMA2-IR HOMA1-%B and HOMA2-%B in Adult Egyptian Patients”, *American Journal of Clinical Pathology* 150, pp S66-S66.
48. Filus A, Trzmiel A, Kuliczowska-Płaksej J, et al (2008) “Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome”, *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 11(3), pp 134–139.
49. Forman JP, Scott JB, Ng K, et al (2013) “Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks”, *Hypertension (Dallas Tex: 1979)* 61(4), pp 779–785.

50. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM (2013) “The effect of vitamin D supplementation on serum 25 (OH) D in thin and obese women”, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 136, pp 195–200.
51. Gembillo G, Cernaro V, Salvo A, et al (2019) “Role of Vitamin D Status in Diabetic Patients with Renal Disease”, *Medicina (Kaunas Lithuania)* 55(6) 273, pp 2-21.
52. Georgios Papadakis, Vasiliki Villiotou (2017) “Association between 25-hydroxyvitamin D Levels and Glycemic Status”, *Current Research in Diabetes & Obesity Journal*, pp 001-004.
53. Giulietti A, Van Etten E, Overbergh L, et al (2007) “Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile”, 1 25 (OH)₂ D(3) works as anti-inflammatory *Diabetes research and clinical practice* 77(1) 47–57.
54. Gorska-Ciebiada M, Ciebiada M (2020) “Association of hsCRP and vitamin D levels with mild cognitive impairment in elderly type 2 diabetic patients”, *Experimental gerontology* 135, pp 2-6.
55. Gradillas-García A, Álvarez J, Rubio JA, et al (2015) “[Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in adult population of the Community of Madrid”, *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutricion* 62(4), pp 180–187.
56. Ha NT, Sinh DT, Ha L (2021) “The Association of Family Support and Health Education with the Status of Overweight and Obesity in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Outpatient Treatment: Evidence from a Hospital in Vietnam”, *Health services insights* 14 ., pp 1-8.
57. Heubi JE, Hollis BW, Specker B, et al (1989) “Bone disease in chronic childhood cholestasis IVitamin D absorption and metabolism” *Hepatology (Baltimore Md.)* 9(2), pp 258–264.

58. Hodel NC, Hamad A, Reither K, et al (2021) "Comparison of Two Different Semiquantitative Urinary Dipstick Tests with Albumin-to-Creatinine Ratio for Screening and Classification of Albuminuria According to KDIGO Diagnostic Test Study" *Diagnostics (Basel Switzerland)* 11(1) 81.
59. Holick MF(2008) "Sunlight UV-radiation vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need?", *Advances in experimental medicine and biology* 624, pp 1–15 .
60. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al (2011) "Evaluation treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96(7), pp 1911–1930.
61. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al (1980)"Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences", *Science (New York N.Y.)* 210(4466), pp 203–205.
62. Hong SH, Kim YB, Choi HS, et al (2021) "Association of Vitamin D Deficiency with Diabetic Nephropathy", *Endocrinology and metabolism (Seoul Korea)* 36(1), pp 106–113.
63. Hossain MF, Haq T, Fariduddin M, et al (2021)"Vitamin D and Its Association with Glycemic Status in Bangladeshi Adults with Newly Detected Type 2 Diabetes Mellitus", *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases* 11(1), pp 1-11.
64. Hussain Gilani SY, Bibi S, Siddiqui A, et al (2019) "Obesity And Diabetes As Determinants Of Vitamin D Deficiency", *Journal of Ayub Medical College Abbottabad : JAMC* 31(3), pp 432–435.
65. IDF (2021) "IDF Diabetes Atlas 10th edition", pp 1-126.
66. Jiffri EH, Al-Dahr MH (2017) "Vitamin d status and glucose hemostasis among Saudi type 2 diabetic patients", *J Diabetes Metab Disord Control.*,4(4), pp 110-114.

67. Jin D, Zhu DM, Hu HL, et al (2020) “Vitamin D status affects the relationship between lipid profile and high-sensitivity C-reactive protein”, *Nutrition & metabolism* 17 57, pp 2-11.
68. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, et al (2010) “Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes”, *Diabetes care* 33(10), pp 2238–2243.
69. Kawahara Tetsuya, Suzuki Gen, Mizuno Shoichi, et al (2022) “Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population” *BMJ* (377), pp 1-10.
70. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease”, *Kidney inter*, Su, pp 1, 3:, pp 1–150.
71. Klec C, Ziomek G, Pichler M, et al (2019) “Canxi Signaling in β -cell Physiology and Pathology: A Revisit”, *International journal of molecular sciences* 20 (24), pp 6110.
72. Kong J, Chen Y, Zhu G, et al (2013) “ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ upregulates leptin expression in mouse adipose tissue”, *The Journal of endocrinology* 216(2), pp 265–271.
73. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, et al (1998).”, “Ultraviolet B and blood pressure”, *Lancet (London England)* 352(9129), pp 709–710.
74. Kubodera Noboru. (2010). “Pharmaceutical Studies on Vitamin D Derivatives and Practical Syntheses of Six Commercially Available Vitamin D Derivatives That Contribute to Current Clinical Practice” *Heterocycles*. 80. 10. pp 83-98.
75. Le N, Dinh Pham L, Quang Vo T (2017).”, “Type 2 diabetes in Vietnam: a cross-sectional prevalence-based cost-of-illness study”, *Diabetes metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 10, pp 363–374.

76. Lee H, Kim KN, Lim YH, et al (2015).”, Interaction of Vitamin D and Smoking on Inflammatory Markers in the Urban Elderly”, *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi* 48(5), pp 249–256.
77. Lee S, Choi S, Kim HJ, et al (2006) “Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults”, *Journal of Korean medical science* 21(4), pp 695–700.
78. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al (2007).”, Prevalence of abnormal serum vitamin D PTH canxi and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease”, *Kidney international* 71(1), pp 31–38.
79. Li YC (2003) “Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system”, *Journal of cellular biochemistry* 88(2), pp 327–331.
80. Li YC, Kong J, Wei M, et al (2002) “1 25 (OH)₂ D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system”, *The Journal of clinical investigation* 110(2), pp 229–238.
81. Li Z, Wang F, Jia Y, et al (2021) “The Relationship Between Hemoglobin Glycation Variation Index and Vitamin D in Type 2 Diabetes Mellitus”, *Diabetes metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 14, pp 1937–1948.
82. Liang Q, Hu H, Wu H, et al (2021) “A Nonlinear Relationship Between Serum 25-hydroxyvitamin D and Urine Albumin to Creatinine Ratio in Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in China”, *Diabetes metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 14, pp 2581–2593.
83. Liu B, Fan D, Yin F (2020) “The Relationship between Vitamin D Status and Visceral Fat Accumulation in Males with Type 2 Diabetes”, *Journal of nutritional science and vitaminology* 66(5), pp 396–401.
84. Liu S, Choi HK, Ford E, et al (2006) “A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women”, *Diabetes care* 29(7), pp 1579–1584.

85. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, et al (1985) "Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes", *The American journal of clinical nutrition* 42(4), pp 644–649.
86. Lu Y, Zheng Y, Wang N, et al (2017) "The Relationship between Vitamin D and Type 2 Diabetes Is Intriguing: Glimpses from the Spect-China Study". *Annals of nutrition & metabolism* 71(3-4), pp 195–202.
87. Lucisano S, Arena A, Stassi G, et al (2015).", Role of Paricanxitol in Modulating the Immune Response in Patients with Renal Disease", *International journal of endocrinology* 765364, pp 1-8.
88. Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, et al (2016) "Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study", *Journal of clinical lipidology* 10(1), pp 72–81.
89. Maestro B, Campión J, Dávila N, et al (2000) "Stimulation by 1 25 (OH)₂ D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells", *Endocrine journal* 47(4), pp 383–391.
90. Manousopoulou A, Al-Daghri NM, Garbis SD, et al (2015) "Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: a systematic review and meta-analysis", *European journal of clinical investigation* 45(10), pp 1113–1126.
91. Marques CD, Dantas AT, Fragoso TS, et al (2010) "The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases", *Revista brasileira de reumatologia* 50(1), pp 67–80.
92. Mazahery H, Von Hurst PR (2015) "Factors Affecting 25-hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementmentation", *Nutrients* 7(7), pp 5111–5142.

93. Mechanick JI, Garber AJ, Grunberger G, et al (2018) “Dysglycemia-based chronic disease: An American association of clinical endocrinologists position statement”, *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 24(11), pp 995–1011.
94. Merav Cohen-Lahav, Shruga Shany, David Tobvin, et al (2006) “Vitamin D decreases NFκB activity by increasing IκBα levels”, *Nephrology Dialysis Transplantation* Volume 21 Issue 4, pp 889–897.
95. Miao CY, Fang XJ, Chen Y, et al (2020) “Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis”, *Experimental and therapeutic medicine* 19(4), pp 2641–2649.
96. Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM (2018)”, Vitamin D Supplementation Serum 25 (OH) D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Frontiers in cardiovascular medicine* 5 87, pp 1-35.
97. Mitri J, Pittas AG(2014) “Vitamin D and diabetes”, *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 43(1), pp 205–232.
98. Nandi-Munshi D, Afkarian M, Whitlock KB, et al (2017) “Vitamin D and Albuminuria in Youth with and without Type 1 Diabetes”, *Hormon research in paediatrics* 87(6), pp 385–395.
99. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al (2011) “Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD”, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 58(4), pp 536–543.
100. Nazzal Z, Hamdan Z, Masri D, et al (2020) “Prevalence and risk factors of chronic kidney disease among Palestinian type 2 diabetic patients: a cross-sectional study”, *BMC Nephrol* 21 484, pp 1-8.

101. Nguyen HT, Von Schoultz B, Nguyen TV, et al (2012). “Vitamin D deficiency in northern Vietnam: prevalence, risk factors and associations with bone mineral density” *Bone*, 51(6), pp 1029–1034.
102. Ozfirat Z, Chowdhury TA (2010) “Vitamin D deficiency and type 2 diabetes”, *Postgraduate medical journal* 86(1011), pp 18–24.
103. Parva NR, Tadepalli S, Singh P, et al (2018).”, Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors in the US Population (2011-2012)”, *Cureus* 10(6) e2741, pp 1-10.
104. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al (2003) “Markers of inflammation and cardiovascular disease: a, pp lication to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association”, *Circulation* 107(3), pp 499–511.
105. Peng Y, Li LJ (2015) “Serum 25-hydroxyvitamin D level and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus”, *International urology and nephrology* 47(6), pp 983–989.
106. Pike JW, Meyer MB (2010) “The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1 25 (OH)₂ D(3)”, *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 39(2), pp 255–269.
107. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, et al (2017) “The vitamin D receptor: contemporary genomic a, pp roaches reveal new basic and translational insights”, *The Journal of clinical investigation* 127(4), pp 1146–1154.
108. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al (2007) “The role of vitamin D and canxi in type 2 diabetesA systematic review and meta-analysis”, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92(6), pp 2017–2029.
109. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, et al (1988)”Hyperparathyroidism and 1 25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild moderate and severe renal failure”, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 67(5), pp 876–881.

110. Pokhrel S, Giri N, Pokhrel R, et al (2021) “Vitamin D deficiency and cardiovascular risk in type 2 diabetes population”, *Open Life Sci*16(1), pp 464-474.
111. Powers AC, (2008) “Diabetes Mellitus”, *The Principles of Harrison’s Internal Medicine* McGraw Hill Medical 17th, pp 2280 – 2282.
112. Reis JP, Von Mühlen D, Miller ER, et al (2009) “Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population”, *Pediatrics* 124(3), pp e371–e379. 103
113. RenéSt-ArnaudGlenvilleJones (2018) “CYP24A1: Structure Function and Physiological Role”, *Vitamin D Volume 1: Biochemistry Physiology and Diagnostics Fourth Edition*, pp 81-95.
114. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, et al (2006) “1 25 (OH)₂ D₃ protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor”, *Apoptosis : an international journal on programmed cell death* 11(2), pp 151–159.
115. Rocha Liane, Baldan Daniela, Souza Aglecio, et al (2017) “Body composition and metabolic profile in adults with vitamin D deficiency”, *Revista de Nutrição*30, pp 419-430.
116. Rock CL, Emond JA, Flatt SW, et al (2012) “Weight loss is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D in overweight or obese women”, *Obesity (Silver Spring Md.)* 20(11), pp 2296–2301.
117. Rolim MC, Santos BM, Conceição G, et al (2016) “Relationship between vitamin D status glycemic control and cardiovascular risk factors in Brazilians with type 2 diabetes mellitus”, *Diabetology & metabolic syndrome* 8 77, pp 1-7.
118. Sadeghi M, Roohafza H, Shirani S, et al(2007) “Diabetes and Associated Cardiovascular Risk Factors in Iran: The Isfahan HealthyHeart Programme”, *Annals Academy of Medicine* 36(3), pp 175-180.

119. Saedisomeolia A, Taheri E, Djalali M, et al (2014) “Association between serum level of vitamin D and lipid profiles in type 2 diabetic patients in Iran”, *Journal of diabetes and metabolic disorders* 13(1) 7, pp 1-5.
120. Salehi Salome, Rabizadeh Soghra, Karimpour Sahar, et al (2019) “Leptin hs-CRP and HOMA-IR in patients with type 2 diabetes: The role of different levels of vitamin D deficiency”, *Functional Foods in Health and Disease* 9, pp 695 - 705.
121. Salih YA, Rasool MT, Ahmed IH, et al (2021) “Impact of vitamin D level on glycemic control in diabetes mellitus type 2 in Duhok”, *Annals of medicine and surgery* 64 102208, pp 1-5.
122. Samuel L, Borrell LN (2013) “The effect of body mass index on optimal vitamin D status in U.S.adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006”, *Annals of epidemiology* 23(7), pp 409–414.
123. Sana MA, Chaudhry M, Malik A, et al (2020), “Prevalence of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus”, *Cureus* 12(12) e12318, pp 1-4.
124. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al (2019).”, Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks”, *Circulation*.139(19), pp 2228-2237.
125. Schöttker B, Herder C, Rothenbacher D, et al (2013) “Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident diabetes mellitus type 2: a competing risk analysis in a large population-based cohort of older adults”, *European journal of epidemiology* 28(3), pp 267–275.
126. Scragg R, Sowers M, Bell C, et al (2004) “Serum 25-hydroxyvitamin D diabetes and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey”, *Diabetes care* 27(12), pp 2813–2818.
127. Sipahi S, Acikgoz SB, Genc AB, et al (2017) “The Association of Vitamin D Status and Vitamin D Replacement Therapy with Glycemic Control Serum Uric Acid Levels and Microalbuminuria in Patients with

- Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease”, *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University Health Science Centre* 26(2), pp 146–151.
128. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, et al (2020).”, 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders”, *Archives of medical science : AMS* 16(2), pp 237–252. 119
 129. Sulistyoningrum DC, Green TJ, Lear SA, et al (2012) “Ethnic specific differences in vitamin D status is associated with adiposity [J]”, *PLoSOne* 7(8), pp 1-6.
 130. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al (2012) “Prediabetes: a high-risk state for diabetes development”, *Lancet (London England)* 379(9833), pp 2279–2290.
 131. Tadesse Kaleab, Amare Hiwot, Hailemariam Tesfahun, et al (2018) “Prevalence of Hypertension among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Its Socio Demographic Factors in Nigist Ellen Mohamed Memorial Hospital Hosanna Southern Ethiopia”, *Journal of Diabetes & Metabolism* 09, pp 1-7.
 132. Taylor Brandon, Liu Fen-Fen, Sander Maike (2013) “Nkx6.1 Is Essential for Maintaining the Functional State of Pancreatic Beta Cells”, *Cell reports* 4, pp 1262–1275.
 133. Teegarden D, Donkin SS (2009) “Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity”, *Nutrition research reviews* 22(1)., pp 82–92. 125
 134. Thompson GR, Lewis B, Booth CC (1966) “Absorption of vitamin D₃-³H in control subjects and patients with intestinal malabsorption”, *The Journal of clinical investigation* 45(1), pp 94–102.
 135. Tsiaras WG, Weinstock MA (2011) “Factors influencing vitamin D status”, *Acta dermato-venereologica* 91(2), pp 115–124.

136. Vanlint S (2013) “Vitamin D and obesity”, *Nutrients* 5(3), pp 949–956.
137. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al (2013) “Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts”, *PLoS medicine* 10(2), pp 1-13.
138. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, et al (2016) “Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity but there are no adverse associations with bone health”, *The American journal of clinical nutrition* 103(6), pp 1465–1471.
139. Wang Y, Zheng Y, Chen P, et al (2021) “The weak correlation between serum vitamin levels and chronic kidney disease in hospitalized patients: a cross-sectional study”, *BMC nephrology* 22(1), pp 1-9.
140. WHO (2000) “The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment”, pp 1-55.
141. WHO (2008) “ Recommendations Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation”, pp 24-33.
142. Xiao CW, Wood CM, Swist E, et al (2016) “Cardio-Metabolic Disease Risks and Their Associations with Circulating 25-hydroxyvitamin D and Omega-3 Levels in South Asian and White Canadians”, *PloS one* 11(1), pp 1-15.
143. Xiao Y, Wei L, Xiong X, et al (2020) “Association Between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Hunan China”, *Frontiers in endocrinology* 11 564738, pp 1-11.
144. Yan X, Zhang N, Cheng S, et al (2019) “Gender Differences in Vitamin D Status in China”, *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 25, pp 7094–7099.
145. Yang K, Liu J, Fu S, et al (2020) “Vitamin D Status and Correlation with Glucose and Lipid Metabolism in Gansu Province China”, *Diabetes metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 13, pp 1555–1563.

146. Yang Shengping, Berdine Gilbert (2017) “The receiver operating characteristic (ROC) curve”, *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*, pp 34-36.
147. Yaqiong L, Guohua W, Fuyan Y, et al (2020) “Study on the levels of 25 (OH) D inflammation markers and glucose and fat metabolism indexes in pregnant women of Han nationality in Jiangsu province with gestational diabetes mellitus”, *Medicine* 99(35), pp 1-6.
148. Yousef S, Manuel D, Colman I, et al (2021) “Vitamin D Status among First-Generation Immigrants from Different Ethnic Groups and Origins: An Observational Study Using the Canadian Health Measures Survey” *Nutrients* 13(8) 2702, pp 1-24.
149. Yuan W, Pan W, Kong J, et al (2007) “1 25 (OH)₂ D₃ suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter”, *The Journal of biological chemistry* 282(41), pp 29821–29830.
150. Zhang J, Ye J, Guo G, et al (2016) “Vitamin D Status Is Negatively Correlated with Insulin Resistance in Chinese Type 2 Diabetes”, *International journal of endocrinology* 1794894, pp 1-7.
151. Zhao WJ, Xia XY, Yin J (2021) “Relationship of serum vitamin D levels with diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus”, *Chinese medical journal* 134(7), pp 814–820.
152. Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, et al (2008) “1 25 (OH)₂ D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells”, *Diabetes/metabolism research and reviews* 24(6), pp 459–464.

PHỤ LỤC

PHIẾU ĐIỀU TRA

Đề tài "Nghiên cứu 25 hydroxy vitamin D3 huyết thanh và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân tiền đái tháo đường và đái tháo đường típ 2"

I. Hành chánh

Ngày lấy mẫu:

1. Họ và tên :

2. Giới:

Nam

☐

Nữ

☐

3. Tuổi:

4. Địa chỉ:

II. Tiền sử bản thân và gia đình

5. Tuổi phát hiện ĐTĐ:

6. Thời gian phát hiện ĐTĐ :

7. Điều trị:

☐

Không điều trị bằng insulin

☐

Điều trị duy trì bằng insulin

8. Tăng huyết áp:

☐

Có

☐

Không

9. HĐTL đều đặn 5 lần/ tuần, 30 phút /lần:

Đạt

☐

không đạt

☐

III. Biểu hiện lâm sàng:

10. Trọng lượng: kg. Chiều cao: cm

11. BMI:

Thừa cân béo phì:

☐

Có

☐

Không

12. Vòng bụng: cm

Béo bụng:

☐

Có

☐

Không

13. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu:

13.1. Đang sử dụng thuốc chứa vitamin D:

☐

Có

☐

Không

13.2. Đang mắc bệnh cấp tính:

☐

Có

☐

Không

13.3. Đang có các bệnh lý về gan mật:

☐

Có

☐

Không

13.4. Đang có các bệnh lý về đường tiêu hóa ảnh hưởng hấp thu vitamin D (viêm tụy mạn, viêm ruột cấp và mạn tính...):

☐

Có

☐

Không

13.5. Tiền sử bong nạng:

☐

Có

☐

Không

13.6. Từng được chẩn đoán ĐTĐ típ 1: ☐ Có ☐ Không

13.7. Đang mang thai: ☐ Có ☐ Không

IV. Cận lâm sàng:

14. Glucose máu đói: mmol/l

15. Insulin máu đói: μ IU/ml

16. HbA1c: %

17. HOMA-IR:

18. BOMA-%B:

19. Các chỉ số lipid:

- Total cholesterol: mmol/l

- Triglyceride: mmol/l

- HDL-C: mmol/l

- LDL-C: mmol/l

- Tỷ TC/HDL:

- Tỷ LDL/HDL:

20. Ure: mmol/l

21. Creatinine: μ mol/l

22. eGFR: ml/min/1.73 m²

Bệnh thận mạn giai đoạn 2 trở lên: ☐ Có ☐ Không

23. hsCRP: mg/l

24. Albumin niệu: mg/l

25. Nồng độ 25 (OH) D 3: ng/ml

Thiếu vitamin D: ☐ Có ☐ Không

Huế, ngày tháng năm

Người thực hiện

TRẦN HỮU THANH TÙNG