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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ, 2022

Công trình được hoàn thành tại

Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Hoàng Bùi Bảo

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế tại:
Hội trường Đại học Huế.
Vào lúc: 08:00, ngày 01 tháng 11 năm 2022

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Đại học Huế
3. Thư viện trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

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
BT	: Bình thường
CKD	: Chronic kidney disease - Bệnh thận mạn
ĐTĐ	: Đái tháo đường
eGFR	: Estimated glomerular filtration rate Mức lọc cầu thận ước tính
FPG	: Fasting plasma glucose - Glucose huyết tương lúc đói
Go	: Glucose máu đói
HDL-C	: High-density lipoprotein Cholesterol Cholesterol gắn 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
IDF	: International Diabetes Federation Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế
IFG	: Impaired fasting glucose - Rối loạn glucose huyết đói
IL	: Interleukin
Io	: Insulin máu đói
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KI	: Kháng insulin
LDL-C	: Low-density lipoprotein Cholesterol Cholesterol gắn lipoprotein tỉ trọng thấp

Mean diff	: Mean difference Chênh lệch trung bình
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
TC	: Total Cholesterol - Cholesterol toàn phần
TCBP	: Thừa cân béo phì
TG	: Triglyceride
UACR	: Urine Albumin-Creatinine Ratio Tỉ số Albumin/Creatinine nước tiểu
UVB	: Ultraviolet B
VD	: Vitamin D
VDR	: Vitamin D receptor - Thụ thể vitamin D
VIF	: Variance Inflation Factors - Hệ số phóng đại phương sai

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 $(OH)_2$ D tham gia ảnh hưởng lên quá trình tiết insulin và tác dụng của insulin, điều tiết 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; tăng biểu hiện mRNA thụ thể insulin đồng thời có thể làm tăng khả năng tải glucose của thụ thể insulin ...

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 thường có nguy cao thiếu vitamin D, nghiên cứu cho thấy người có BMI càng cao thì có nồng độ 25 hydroxy vitamin D càng thấp. 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. Vitamin D cũng được nghiên cứu chứng minh có liên quan với các bệnh lý khác thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường như tăng huyết áp và bệnh thận đái tháo đường.

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 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 và tỉ lệ thiếu 25 hydroxy vitamin D huyết thanh trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

2. Phân tích một số yếu tố liên quan với sự thiếu hụt 25 hydroxy vitamin D huyết thanh trên nhóm 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.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án có 124 trang với 4 chương, 51 bảng, 4 hình, 4 sơ đồ, 2 biểu đồ, tài liệu tham khảo: 152 (tiếng Việt: 6, tiếng Anh: 146). Đặt vấn đề: 3 trang. Tổng quan: 33 trang. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 20 trang. Kết quả nghiên cứu: 31 trang. Bàn luận: 33 trang. Kết luận: 2 trang. Những hạn chế của đề tài: 1 trang. Kiến nghị: 1 trang.

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 ĐTĐ, dự kiến sẽ đạt 643 triệu người vào năm 2030. Theo kết quả điều tra do Bộ Y tế thực hiện năm 2015 ở nhóm tuổi từ 18-69, tỷ lệ ĐTĐ toàn quốc là 4,1%,, trong đó tỷ lệ ĐTĐ được chẩn đoán là 31,1%, tỷ lệ ĐTĐ chưa được chẩn đoán là 69,9%.

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán Đái tháo đường

- Theo ADA 2020, bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường khi: FPG ≥7,0 mmol/L hoặc2-h PG ≥11,1 mmol/L trong nghiệm pháp dung nạp glucose hoặc A1C ≥ 6,5% hoặc glucose máu bất kỳ ≥ 11,1 mmol/l ở bệnh nhân có triệu chứng tăng đường máu điển hình hoặc cơn tăng đường máu 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 thử nghiệm riêng biệt

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, hấp thu và chuyển hóa của vitamin D

Vitamin D bao gồm một nhóm các seco-sterol tan trong mỡ được tìm thấy trong một số thực phẩm như dầu gan cá, mỡ cá, nấm, lòng đỏ trứng và gan... Hai dạng quan trọng là vitamin D3 được tổng hợp trong da của động vật có xương sống bởi tác động của bức xạ cực tím mặt trời lên 7-dehydrocholesterol và vitamin D2 được tạo ra bởi bức xạ tia cực tím từ ergosterol, xảy ra trong nấm và các thực vật bậc cao. Sau khi vào cơ thể, vitamin D được gắn với protein vận chuyển vitamin D và vận chuyển đến gan và chuyển hóa thành 25 hydroxyvitamin D, sau đó 25 (OH) D chuyển đổi tại thận thành 1,25 $(OH)_2$ D - dạng hoạt hóa của vitamin D.

1.2.1.2. Chức năng của Vitamin D

Vai trò của vitamin D trong chuyển hóa canxi: 1,25 $(OH)_2$ D cùng PTH, calcitonin là 3 hormone chính tham gia điều hòa canxi và phospho cơ thể

Chức năng khác: Thụ thể vitamin D sau này được phát hiện có mặt trong rất nhiều cơ quan, tế bào không liên quan đến chức năng điều hòa canxi và phospho như tuyến tụy, vú, đại thực bào, tế bào nội mạc mạch máu… Từ đó, vitamin D được phát hiện còn có rất nhiều chức năng khác như điều hòa tiết insulin, điều hòa huyết áp thông qua hệ RAS, điều hòa miễn dịch, ức chế tế bào ung thư…

1.2.1.3. 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 20-29ng/ml và dưới 20 ng/ ml. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở Mỹ, Úc và New Zealand đã được báo cáo là 27% -32%, 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 nữa giới là 30%.

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

- Yếu tố ảnh hưởng sự tiếp xúc của da với tia cực tím, - Lượng melanin và 7-dehydrocholesterol trong da

- Bệnh lý dạ dày ruột - ảnh hưởng hấp thu vitamin D tại ruột, bệnh lý gan- ảnh hưởng quá trình hydroxyl của vitamin D, giảm sản xuất protein vận chuyển vitamin D, bệnh lý thận - giảm sản xuất 1,25 $(OH)_2$D

1.2.2. Liên quan giữa vitamin D với đái tháo đường típ 2

1.2.2.1. Các yếu tố nguy cơ chung của thiếu vitamin D và đái tháo đường típ 2

- Yếu tố mùa: Mùa đông là thời điểm bệnh nhân ĐTĐ khó kiểm soát đường huyết hơn và cũng có nguy cơ thiếu vitamin D hơn

- Yếu tố giới tính và chủng tộc: Người nữ có nguy cơ với ĐTĐ típ 2 và thiếu vitamin D hơn người nam. Người da đen có nguy cơ với ĐTĐ típ 2 và thiếu vitamin D hơn người da trắng

- Yếu tố dinh dưỡng: nhiên cứu cho thấy người ít sử dụng sữa và chế phẩm từ sữa (hàm lượng vitamin D cao) có nguy cơ mắc ĐTĐ típ 2 hơn

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

- 1,25 $(OH)_2$ D kết hợp với thụ thể vitamin D trong tế bào beta tụy ảnh hưởng lên sự tiết insulin

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

- Nghiên cứu cho thấy 1,25 $(OH)_2$ 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, giảm thiểu ảnh hưởng miễn dịch lên tế bào beta

Ảnh hưởng của vitamin D lên tác dụng của insulin

- 1,25 $(OH)_2$ D có thể làm tăng khả năng hấp thu glucose của tế bào người

- Người mang gen khiếm khuyết vị trí cắt Fok I của enzym giới hạn thụ thể vitamin D có nồng độ Io cao hơn người mang gen không khiếm khuyết vị trí cắt này

- Vitamin D thông qua việc cân bằng canxi góp phần cải thiện tác dụng insulin ở cơ quan đích

- 1,25 $(OH)_2$ D ức chế phân hóa tế bào mỡ, giảm kháng insulin (KI)

ở ngoại biên, thiếu vitamin D dẫn đến PTH tăng thứ phát, PTH cũng là chất gây ra tình trạng KI

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

Người TCBP thường thiếu hoạt động thể chất và hoạt động ngoài trời, thời gian tiếp xúc tia UVB ngắn, lượng vitamin D nội sinh bị giảm

Người béo phì nồng độ 25 (OH) D thấp do một lượng lớn vitamin D đã bị lưu trữ lại trong mô mỡ. Khi thể tích cơ thể tăng lên thì thể tích các mô, cơ quan đích của vitamin D cũng tăng lên, làm nồng độ 25 (OH) D trong huyết thanh bị giảm xuống

1,25 $(OH)_2$ D ức chế biểu hiện của gen C/EBPβ, kết quả cho thấy vitamin D có tham gia ức chế sự phân hóa của tế bào mỡ đồng thời cũng có thể trực tiếp kích thích biểu hiện mRNA và tiết leptin

1.2.3.2. Rối loạn lipid máu và vitamin D

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch với TC, TG, LDL-C, dù thành phần lipid máu có liên quan trong từng nghiên cứu có khác biệt

Các nghiên cứu bổ sung vitamin D cho thấy việc bổ sung vitamin D cải thiện TG, TC, LDL-C và HDL-C.

1.2.3.3. Tăng huyết áp, bệnh thận đái tháo đường và vitamin D

Vitamin D có vai trò điều chỉnh hoạt động của hệ RAAS, giảm thiểu diễn tiến bệnh thận ĐTĐ và THA. Vitamin D còn tham gia bảo tồn chức năng nội mô đóng vai trò rất quan trọng trong việc trì hoãn sự tiến triển của suy thận và cả THA.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy hiệu quả liên quan của paricanxitol trong việc giảm tỷ số albumin-creatinin niệu (UACR) ở bệnh nhân ĐTĐ

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

214 bệnh nhân ĐTĐ 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 ĐTĐ được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ADA 2020 và có một số dấu hiệu nhân biết ĐTĐ típ 2 theo hội ĐTĐ Canada. 214 bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều là bệnh nhân đã được chẩn đoán ĐTĐ típ 2 và đang điều trị duy trì bằng thuốc hạ đường huyết.

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 có độ tuổi < 18 tuổi, từ chối tham gia nghiên cứu, có các bệnh lý về gan, có các bệnh lý về đường tiêu hóa ảnh hưởng hấp thu vitamin, có sử dụng chế phẩm bổ sung vitamin D, có tiền sử bỏng nặng, đang mang thai, bệnh nhân có tiền sử được chẩn đoán ĐTĐ típ 1.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Phương pháp nghiên cứu:phương pháp mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu: sử dụng công thức $n = z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{d^2}$

+ 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 ĐTĐ típ 2 theo nghiên cứu của tác giả Mohmmed A. AlHewishel và cộng sự là 89,68%, 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. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:

- Giới, tuổi, tuổi phát hiện đái tháo đường.

2.3.2. Biến lâm sàng

2.3.2.1. Huyết áp

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 bệnh nhân tăng huyết áp đã được chẩn đoán trước đó.

2.3.2.2. BMI

BMI = Cân nặng (kg)/ (chiều cao)^2 (m^2)

- Phân loại BMI dựa vào phân loại BMI của WHO cho người Châu Á

2.3.2.3. Vòng bụng

- Bệnh nhân được xác định là béo bụng khi vòng bụng ≥90cm ở nam và ≥80cm ở nữ theo tiêu chuẩn vòng bụng của WHO cho người Châu Á .

2.3.2.4. Phương án điều trị

Phân thành 2 nhóm: nhóm điều trị bằng thuốc uống và nhóm điều trị thuốc uống phối hợp insulin hoặc chỉ sử dụng insulin.

2.3.2.5. Chế độ hoạt động thể lực

- Bệnh nhân được ghi nhận có chế độ vận 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 .

2.3.2.6. Thời gian phát hiện đái tháo đường

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

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

2.3.3. Các 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.

Xét nghiệm nồng độ 25 hidroxy vitamin D huyết thanh được tiến hành trên máy ARCHITECT i2000SR tại khoa hóa sinh bệnh viện trung ương Huế, các xét nghiệm hs-CRP, các chỉ số lipid, Io, Go, HbA1c, creatinine, ure và microalbumin niệu được tiến hành trên hệ thống hệ thống máy hóa sinh miễn dịch tự động tại khoa hóa sinh bệnh viện trung ương Huế và khoa xét nghiệm bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

2.3.3.1. Nồng độ 25 hidroxy vitamin D huyết thanh

- Xác định thiếu vitamin D khi nồng độ 25 (OH) D < 30 ng/mL theo hội nội tiết Mỹ năm 2011

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

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

- Lựa chọn điểm cắt hs-CRP với nguy cơ tim mạch là >3mg/l theo AHA

2.3.3.3. Các chỉ số Lipid:

Phân loại các chỉ số lipid dựa vào khuyến cáo của PSLD/PoLA

Sử dụng điểm cắt 5mmol/l với TC, 1,7 mmol/L với TG, 2,6 mmol/l với LDL-C; HDL-C thấp khi HDL-C < 1 mmol/l đối với nam giới và < 1,2 mmol/L đối với nữ giới.

Tỷ TC/HDL: Tính bằng tỷ lệ cholesterol toàn phần/ HDL-cholesterol. Sử dụng điểm cắt TC/HDL >5 theo nghiên cứu của Susanna Calling

2.3.3.4. Insulin máu đói

- Trị số tham khảo: 2,6 – 24,9 µIU/mL theo Bộ Y tế Việt Nam

2.3.3.5. Glucose máu đói

- Điểm cắt được lựa chọn dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán Glucose máu đói ở bệnh nhân ĐTĐ của ADA 2020: Go<7mmol/l.

2.3.3.6. Định lượng HbA1c

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

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

+ HOMA- IR = GxI/22,5

+ Điểm cắt tới hạn: HOMA-IR ≤ 3,04 theo nghiên cứu của Sihoon Lee

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

+ HOMA-%B=20 x Io (µU/ml) /(Go (mmol/l) -3,5)

+ Điểm cắt lựa chọn: HOMA-%B>48,9% theo nghiên cứu của Elsafty

2.3.3.9. Mức lọc cầu thận ước tính eGFR

Mức lọc cầu thận tính theo công thức CKD-EPI 2009

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

Phân độ các giai đoạn bệnh thận mạn dựa theo KDIGO 2012

2.3.3.10. Định lượng ure máu

Giá trị tham chiếu: 1,7- 8,3 mmol/Ltheo Bộ Y tế Việt Nam.

2.3.3.11. Định lượng microalbumin niệu

Tăng micoralbumin niệu khi : microalbumin niệu bất kỳ >20mg/l theo nghiên cứu của Nikolai C. Hodel (2021).

2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 22.0
- Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tỉ lệ phần trăm.
- Dùng phép kiểm t để so sánh 2 số trung bình biến số phân phối chuẩn, phép kiểm Mann-Whitney để so sánh 2 số trung bình nếu biến số không có phân phối chuẩn, phép kiểm thống kê Chi bình phương để so sánh ≥ 2 tỉ lệ.
- Để khảo sát mối tương quan giữa các thông số, chúng tôi tính hệ số tương quan r với khoảng tin cậy 95%,
- Đánh giá nguy cơ bằng tỷ số chênh OR, kiểm định bằng test Z.

Vẽ đường cong ROC, xác định giá trị điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu mô hình dự báo thiếu vitamin D

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.
- 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; microalbumin niệu được thực hiện dành cho nghiên cứu hoàn toàn miễn phí cho đối tượng tham gia nghiên cứu.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 214 bệnh nhân ĐTĐ 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. NỒNG ĐỘ 25 (OH) D VÀ TỶ LỆ THIẾU VITAMIN D Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

Bảng 3.1. Nồng độ 25 (OH) D trung bình và tỷ lệ thiếu vitamin D và của mẫu nghiên cứu

Nhóm	Số lượng (%)	25 (OH) D TB *(ng/ml)*
Toàn nhóm nghiên cứu	214 (100,0)	28,74 ± 7,39
Thiếu vitamin D	132 (61,7)	24,22 ±3,99
Không thiếu vitamin D	82 (38,3)	36,02 ± 5,56

Bảng 3.2. Khác biệt về tỷ lệ thiếu vitamin D theo giới và thời gian phát hiện bệnh

Vitamin D / Đặc điểm	Thiếu		Không thiếu		Tổng	p
	n	%	n	%		
Nam	41	51,9	38	48,1	79	**0,024**
Nữ	91	67,4	44	32,6	135	
Phát hiện ĐTĐ ≤10 năm	81	55,1	66	44,9	147	**0,003**
Phát hiện ĐTĐ > 10 năm	51	76,1	16	23,9	67	

Bảng 3.3. Khác biệt về nồng độ 25 (OH) D theo giới và thời gian phát hiện bệnh

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D *(ng/ml)*	Mean diff. (95%CI)	p
Giới tính	Nam	79	30,51 ± 7,60	ref	
	Nữ	135	27,71 ± 7,09	-2,81 (-4,84- - 0,78)	**0,007**
Thời gian PH ĐTĐ *(năm)*	≤10	147	29,54 ± 7,55	ref	
	> 10	67	26,99 ± 6,76	-2,55 (-4,68 - -0,43)	**0,019**

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

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

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

Bảng 3.4. Liên quan giữa BMI, béo bụng, các chỉ số lipid và hsCRP với tình trạng thiếu vitamin D

Vitamin D / Đặc điểm	Thiếu		Không thiếu		Tổng	p
	n	%	n	%		
BMI <18,5 *kg/m²*	1	14,3	6	85,7	7	**<0,001**
BMI 18,5-<23,0 *kg/m²*	51	48,6	54	51,4	105	
BMI 23-<25 *kg/m²*	38	88,4	5	11,6	43	
BMI ≥25 *kg/m²*	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	
TC bình thường	74	52,9	66	47,1	140	**<0,001**
TC cao	58	78,4	16	21,6	74	
hsCRP ≤3 *mg/l*	93	57,8	68	42,2	161	**0,04**
hsCRP >3 *mg/l*	39	73,6	14	26,4	53	

Bảng 3.5. Liên quan giữa BMI, béo bụng, các chỉ số lipid và hsCRP với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D *(ng/ml)*	Mean diff. (95%CI)	p
BMI	TCBP	112	30,79 ± 7,59	Ref	
	Không TCBP	102	26,49 ± 6,49	-4,31 (-6,21 - 2,39)	**<0,001**
Béo bụng	Không	80	31,25 ± 7,94	ref	
	Có	134	27,25 ± 6,63	-4,01 (-6,00 – 2,01)	**<0,001**
TC	BT	140	29,80 ± 7,51	ref	
	Cao	74	26,74 ± 6,78	-3,07 (-5,12- - 1,01)	**0,004**
TG	BT	98	29,99 ± 7,48	ref	
	Cao	116	27,69 ± 7,18	-2,30 (-4,28 - -0,32)	**0,023**
hsCRP (*mg/l*)	≤3	161	29,44 ± 7,38	Ref	
	>3	53	26,63 ± 7,08	-2,78 (-5,10 – 0,47)	**0,016**

Bảng 3.6. Liên quan giữa Go, HOMA-IR với tình trạng thiếu vitamin D

Vitamin D / Đặc điểm	Thiếu		Không thiếu		Tổng	p
	n	%	n	%		
Go <7 *mmol/l*	36	49,3	37	50,7	73	**0,007**
Go ≥7 *mmol/l*	96	68,1	45	31,9	141	
KI theo HOMA-IR	29	46	34	54	63	**0,022**
Không KI theo HOMA-IR	66	65,3	35	34,7	101	

Bảng 3.7. Liên quan Go, HbA1c, HOMA-IR với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Phân loại	n	25 (OH) D TB *(ng/ml)*	Mean diff.(95%CI)	p
Go *(mmol/l)*	<7	73	30,74 ± 8,59	ref	
	≥7	141	27,71 ± 6,48	-3,02 (-5,09 - 0,96)	**0,004**
HbA1c *(%)*	<7	87	30,54 ± 7,59	ref	
	≥7	127	27,51 ± 7,02	-3,03 (-5,02- -1,04)	**0,003**
HOMA-IR	KI	63	31,37 ± 8,03	ref	
	Không KI	101	28,43 ± 7,36	-3,64 (-5,61- -0,53)	**0,017**

Bảng 3.8. 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 tốt	95	58,3	68	41,7	163	0,067
HĐTL không tốt	37	72,5	14	27,5	51	
Thuốc uống	95	57,9	69	42,1	164	**0,041**
Insulin	37	74,0	13	26,0	50	

Bảng 3.9. 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	Có	163	29,31 ± 7,63	ref	
	Không	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**

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

Bảng 3.10. Một số yếu tố tương quan với nồng độ 25 (OH) D

Biến số	Hệ số tương quan r/rho	p
BMI *(kg/m^2)*	-0,176	**0,010**
TC *(mmol/l)*	-0,186	**0,006**
TG *(mmol/l)*	-0,198	**0,004**
Tỷ số TC/HDL	-0,176	**0,010**
HsCRP (*mg/l*)	-0,141	**0,039**
Io *(µIU/mL)*	-0,170	**0,012**
Go *(mmol/l)*	-0,231	**0,001**
HbA1c (%)	-0,217	**0,001**

3.2.1.3. Các yếu tố ảnh hưởng lên nồng độ 25 (OH) D

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của một số yếu tố nhân trắc học và bệnh kèm với nồng độ 25 (OH) D

Biên 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**				

Bảng 3.12. 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**				

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của chỉ số HbA1c, Go 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**				

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

Bảng 3.14. Mô hình đa biến dự báo nguy cơ thiếu vitamin D

Biến số		Mô hình rút gọn			
		OR	KTC 95%		p
Giới tính	Nam				
	Nữ	2,062	1,068	3,984	**0,031**
Thời gian phát hiện ĐTĐ	≤10 năm				
	> 10 năm	2,238	1,086	4,609	**0,029**
BMI	<23				
	≥23	4,992	2,546	9,749	**0,000**
TC	Bình thường				
	Cao	3,346	1,644	6,810	**0,001**
Go	<7mmol/l				
	≥ mmol/l	2,285	1,173	4,452	**0,015**

Mô hình có độ nhạy 78,79%; độ đặc hiệu 62,20 %; giá trị tiên đoán dương tính 77,04%, giá trị tiên đoán âm tính 64,56%

3.2.1.5. Khác biệt nguy cơ thiếu vitamin D ở nam và nữ, ở bệnh nhân thừa cân béo phì và không thừa cân béo phì

Bảng 3.15. Khác biệt các yếu tố ảnh hưởng nguy cơ thiếu vitamin D ở 2 giới

	Nam giới				Nữ giới			
Biến số	**OR**	**KTC 95%**		**p**	**OR**	**KTC 95%**		**p**
Không TCBP	1				1			
TCBP	5,435	1,855	15,922	**0,002**	5,573	2,141	14,510	**<0,001**
TC bình thường	1				1			
TC cao	2,711	0,840	8,755	0,095	4,712	1,742	14,404	**0,002**
Thuốc uống	1							
Insulin	5,190	1,233	21,854	**0,025**				
ĐTĐ ≤ 10 năm					1			
ĐTĐ > 10 năm					5,010	1,742	14,404	**0,003**

Bảng 3.16. Khác biệt các yếu tố ảnh hưởng nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân TCBP và không TCBP

	BMI <23 kg/m^2				BMI ≥23.0 Kg/m^2			
Biến số	**OR**	**KTC 95%**		**p**	**OR**	**KTC 95%**		**p**
TC Bình thường	1				1			
TC Cao	3,754	1,424	9,899	**0,008**	10,278	1,843	57,326	**0,008**
HbA1c <7%	1							
HbA1c ≥7%	3,726	1,345	10,381	**0,011**				
Thuốc uống	1							
Insulin	6,259	1,859	21,076	**0,003**				

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

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

Bảng 3.17. Khác biệt các chỉ số lipid và hsCRP giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D

Vitamin D / **Đặc điểm**	**Thiếu vitamin D**	**Không thiếu vitamin D**	**p**
BMI *(kg/m^2)*	23,92 ± 2,92	22,94 ± 3,05	**0,020**
Vòng bụng *(cm)*	86,07 ± 6,74	87,38 ± 9,50	0,279
TC *(mmol/l)*	4,72 ± 1,20	4,25 ± 0,98	**0,002**
TG *(mmol/l)*	1,91 (1,33-2,76)	1,65 (1,24-2,18)	0,064

HDL-C*(mmol/l)*	1,12 (0,97-1,31)	1,09 (0,98-1,32)	0,902
LDL-C *(mmol/l)*	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 *(mgl/l)*	1,58(0,75-3,37)	1,29(0,60-2,15)	0,111

Bảng 3.18. Khác biệt Go, HbA1C, HOMA*-IR và HOMA-%B *giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D

Vitamin D / Đặc điểm	Thiếu vitamin D	Không thiếu vitamin D	p
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**
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

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

Bảng 3.19. 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**
HsCRP	≤3mg/l	1			
	>3mg/l	2,037	1,026	4,045	**0,042**
Go	<7mmol/l	1			
	≥7mmol/l	2,193	1,228	3,419	**0,008**
HOMA-IR*	Không KI	1			
	KI	2,211	1,162	4,205	**0,016**

Bảng 3.20. 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	≤3mg/l	1			
	>3mg/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 KI	1			
	KI	0,934	0,897	0,973	**0,001**

Chương 4
BÀN LUẬN

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

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả trong 214 bệnh nhân có 132 bệnh nhân thiếu vitamin D chiếm 61,7% và 82 bệnh nhân thiếu vitamin D chiếm 38,3%, nồng độ 25 (OH) D trung bình của nhóm nghiên cứu là 28,74 ± 7,39 ng/ml, tỷ lệ thiếu vitamin D của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Georgios Papadakis (85,9%) và nghiên cứu của Alhewishel (89,69 %) sự khác biệt này có thể do sự chênh lệch của thời gian chiếu sáng, mức tia UBV khác nhau cũng như thói quen ăn uống, sinh hoạt của người Việt Nam có khác biệt với các nước khác đã được nghiên cứu.

Khác biệt nồng độ 25 (OH) D và tỷ lệ thiếu vitamin D theo giới tính và thời gian phát hiện đái tháo đường:

Nữ giới có nguy cơ thiếu VD cao hơn nam giới do thói quen HĐTL và hoạt động ngoài trời ít hơn, đồng thời hormon testosterone cũng

có mối tương quan thuận với nồng độ VD. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ thiếu VD ở bệnh nhân nam là 52,6% và ở bệnh nhân nữ là 66,9%, p<0,05; nồng độ 25 (OH) D bệnh nhân nam cũng cao hơn bệnh nhân nữ với p=0,013. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Zelin Li và nghiên cứu của Kaili yang.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân có thời gian phát hiện ĐTĐ ≤10 năm có tỷ lệ thiếu VD thấp hơn và có nồng độ 25 (OH) D trung bình cao hơn bệnh nhân phát hiện ĐTĐ >10 năm; p<0,05. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salihvà của Christel

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

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

4.2.1.1. 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, béo bụng, lipid máu và hsCRP với thiếu vitamin D và nồng độ 25 (OH) D

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả: Bệnh nhân TCBP và bệnh nhân béo bụng có tỷ lệ thiếu VD và nồng độ 25 (OH) D thấp hơn hơn bệnh nhân không TCBP và bệnh nhân không béo bụng ; p<0,001. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương tự nghiên cứu của Syed Yasir Hussain Gilani và của Gradillas-García A.

Tỷ lệ thiếu VD ở bệnh nhân có TC cao là 78,4%; ở bệnh nhân có TC bình thường là 58%; p<0,05. Bệnh nhân có TC cao, bệnh nhân có TG cao và bệnh nhân có TC/HDL cao có nồng độ 25 (OH) D trung bình thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân có TC thấp, TG thấp và TC/HDL thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu của Yosuf Abdullah Salih, Kaili Yang và của Chao-Wu Xiao.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D thấp thì có chỉ số CRP cao hơn bệnh nhân có nồng độ 25 (OH) D cao , nồng độ hsCRP tương quan ngịch có ý nghĩa với nồng độ 25 (OH) D. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự: Bệnh nhân có hsCRP ≤ 3 là có tỷ lệ thiếu VD cao hơn và nồng độ 25 (OH) D thấp hơn bệnh nhân có hsCRP > 3 với p<0,05.

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

Nghiên cứu cho thấy VD hoạt hóa tham gia vào quá trình điều hòa Govà Io theo các con đường khác nhau.

Liên quan giữa glucose máu đói và vitamin D: Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả: Nệnh nhân có Go < 7mmol/l có tỷ lệ thiếu VD cao hơn và có nồng độ 25 (OH) D trung bình thấp hơn so với bệnh nhân có Go ≥ 7mmol/l với p<0,01; kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Hussain Darraj và cộng sự.

Liên quan giữa HbA1c và vitamin D: Tỷ lệ thiếu VD ở bệnh nhân có HbA1c < 7 là 55,2%; ở bệnh nhân có HbA1c ≥ 7% là 66,1%; p=0,105 . Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân có HbA1c < 7% là 30,54 ± 7,59, ở bệnh nhân có HbA1c ≥ 7% là 27,51 ± 7,02mmol/l; p=0,003. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Hussain Darraj và cộng sự.

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 nhiều cơ chế khác nhau, các nghiên cứu lâm sàng cũng cho thấy mối liên quan với chỉ số kháng insulin – HOMA-IR.

Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả: Bệnh nhân kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR có tỷ lệ thiếu VD cao hơn và nồng độ 25 (OH) D thấp hơn bệnh nhân không kháng insulin. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Chao-Wu Xiao và của Elham Ehrampoush.

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 là một yếu tố góp phần cải thiện VD cơ thể. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả: Nồng độ 25 (OH) D trung bình ở bệnh nhân HĐTL tốt cao hơn bệnh nhân HĐTL không tốt ; p=0,044. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Elham Ehrampoush và cộng sự

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

Những bệnh nhân điều trị bằng insulin là những bệnh nhân đã điều trị lâu năm, với nhiều biến chứng của ĐTĐ, đây cũng là những yếu tố có liên quan đến khả năng gia tăng tỷ lệ thiếu VD ở bệnh nhân ĐTĐ. Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả : bệnh nhân đã điều trị bằng insulin có tỷ lệ thiếu VD và nồng độ 25 (OH) D thấp hơn so với bệnh nhân chỉ điều trị bằng

thuốc uống đơn thuần với p<0,05 .

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

Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với thời gian phát hiện đái tháo đường: 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, 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

Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với BMI và vòng bụng và các chỉ số lipid: Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch rất có ý nghĩa thống kê với BMI, TC, TG, tỷ TC/HDL với p = 0,01; kết quả nghiên cứu chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Liu Yaqiong, Yogita Dhas, Kaili Yang., Chao-Wu Xiao và của Marisa Censani.

Tương quan giữa nồng độ 25 (OH) D với các chỉ số đường huyết và hsCRP: Đối với các chỉ số Go, HbA1c và Io: Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch rất có ý nghĩa thống kê với các chỉ số Go; Io; HbA1c, kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu của Essam H Jiffri và Yosria E, Liu Yaqiong . Nồng độ 25 (OH) D tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với hsCRP với p=0,018; r=-0,162, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Malgorzata Gorska-Ciebiada.

4.2.1.3 Các yếu tố ảnh hưởng lên nồng độ 25 (OH) D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Ảnh hưởng của các yếu tố nhân trắc học và bệnh kèm lên nồng độ 25 (OH) D: Phân tích các yếu tố: tuổi, thời gian ĐTĐ, giới tính, BMI, vòng bụng, THA cho thấy giới tính, BMI tác động có ý nghĩa thống kê đến nồng độ 25 (OH) D .Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu khác của Hussain Darraj và nghiên cứu của Maria Creusa Rolim.

Thời gian phát hiện 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 trị giá p=0,544, nguyên nhân có thể vì phác đồ điều trị, sự tuân thủ điều trị và chế độ ăn uống của bệnh nhân có khác biệt

*Ảnh hưởng của lipid máu lên nồng độ 25 (OH) D: P*hân tích hồi quy đa biến gồm TC, TG, LDL-C và tỷ LDL/HDL cho thấy chỉ có TG tác động độc lập đến nồng độ 25 (OH) D, p<0,05. Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu Kaili Yang và nghiên cứu của Sushant Pokhrel.

Ảnh hưởng của glucose máu đói, HbA1c lên nồng độ 25 (OH) D: Nồng độ Go tác động nghịch chiều lên nồng độ 25 (OH) D với p=0,054.

Nghiên cứu của Yogita Dha cũng cho kết quả tương tự với p rất có ý nghĩa thống kê, cho thấy Go có ảnh hưởng nhất định lên nồng độ 25 (OH) D.

4.2.1.4. Mô hình dự báo nguy cơ thiếu vitamin D

Mô hình dự báo thiếu vitamin D

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, tuy nhiên các yếu tố có ý nghĩa trong mô hình dự báo thiếu VD của chúng tôi đều tương đồng với các nghiên cứu khác.

Về giới tính, mô hình chúng tôi cho thấy bệnh nhân nữ có nguy cơ thiếu VD gấp 2,062 lần bệnh nhân nam, với p=0,031. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Hussain Darraj

Đối với chỉ số BMI, nghiên cứu chúng tôi cho kết quả bệnh nhân có BMI≥ 23 kg/m2 có nguy cơ thiếu VD cao gấp 4,992 lần bệnh nhân có BMI dưới 23 với p<0,001, kết quả của chúng tôi tương đồng với mô hình nghiên cứu của Maria Creusa Rolim

Đối với thời gian ĐTĐ, mô hình chúng tôi cho kết quả, người phát hiện ĐTĐ > 10 năm có nguy cơ thiếu VD gấp 2,238 lần người mắc bệnh ĐTĐ dưới 10 năm, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Thuraya A. Alaidarous và cộng sự:

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 kết quả này tương đồng kết quả nô hình của chúng tôi.

Đối với Go, nghiên cứu chúng tôi cho kết quả: so với bệnh nhân có Go <7mmol/l, bệnh nhân có Go ≥7mmol/l có nguy cơ thiếu VD gấp 2,285 lần với p=0,015., kết quả này tương đồng kết quả mô hình đa biên của nghiên cứu của Sushant Pokhrel

Mô hình chúng tôi dự báo nguy cơ thiếu VD 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.

4.2.1.5. Khác biệt yếu tố ảnh hưởng 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: Bệnh nhân nam lẫn bệnh nhân nữ TCBP đều tăng nguy cơ thiếu VD cao hơn so với bệnh nhân không TCBP; nguy cơ thiếu VD ở bệnh nhân nam cao gấp 6,416 lần và ở bệnh nhân nữ cao gấp 4,727 lần,p<0,05. Nguy cơ thiếu VD 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, bệnh nhân nữ có thời gian phát hiện ĐTĐ > 10 năm có nguy cơ thiếu VD cao hơn so với bệnh nhân nữ phát

hiện ĐTĐ ≤ 10 năm, với chỉ số nguy cơ OR = 5,01. Đối với bệnh nhân nam, điều trị bằng insulin gây nguy cơ với thiếu VD cao gấp 5,19 lần với p = 0,025. Hiện chưa có nghiên cứu tương tự phân tích hồi quy đa biến nguy cơ thiếu VD riêng ở 2 nhóm bệnh nhân ĐTĐ giới tính nam và nữ.

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: Yếu tố TC cao đều tạo nguy cơ thiếu VD ở cả 2 nhóm TCBP và không TCBP. Tuy nhiên nguy cơ thiếu VD ở nhóm bệnh nhân TCBP là cao hơn bệnh nhân không TCBP . Ở bệnh nhân không TCBP, cái yếu tố HbA1c cao và điều trị insulin là yếu tố nguy cơ với thiếu VD, nguy cơ cao gấp 3,726 đối với bệnh nhân có HbA1c ≥7% và gấp 6,259 đối với bệnh nhân đang điều trị insulin. Hiện chưa có nghiên cứu tương tự phân tích hồi quy đa biến nguy cơ thiếu VD ở 2 nhóm bệnh nhân ĐTĐ có TCBP và không TCBP

4.2.2. Liên quan giữa thiếu vitamin D và ảnh hưởng nồng độ 25 (OH) D với một số yếu tố ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

4.2.2.1. 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 các chỉ số lipid giữa bệnh nhân thiếu vitamin D và bệnh nhân không thiếu vitamin D:

Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả bệnh nhân thiếu VD có chỉ số BMI trung bình TC trung bình và trung vị tỷ TC/HDL cao hơn bệnh nhân không thiếu VD với p<0,05, nghiên cứu chúng tôi có kết quả tương đồng với nghiên cứu của Surya Prakash Bhatt, Chao-Wu Xiao và nghiên cứu của Kaili Yang.

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

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả: trung vị Go ở bệnh nhân thiếu VD là 8,11 mmol/l; ở bệnh nhân có viamin D lý tưởng là 7,24 mmol/l; p=0,004. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Nuria Alcubierre và của Salome Sadat Salehi

Trung vị HbA1c ở bệnh nhân thiếu VD là 7,53%; ở bệnh nhân không thiếu VD là 7,1%; p= 0,047. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Salome Sadat Salehi và Essam H Jiffri.

Trung vị của HOMA-IR ở bệnh nhân thiếu VD và không thiếu lần lượt là 6,84 và 4,34; p=0,031. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Chao-Wu Xiao và nghiên cứu của Elham Ehrampoush.

4.2.2.2. 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

Đối với thừa cân béo phì và rối loạn lipid máu: Nghiên cứu chúng tôi cho thấy, thiếu VD liên quan với sự gia tăng nguy cơ béo phì và béo bụng, chỉ số TC cao đồng thời sự gia tăng nồng độ 25 (OH) D cũng có liên quan với việc cải thiện nguy cơ TCBP, béo bụng, TC và TG máu cao ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu của Maria Creusa Rolim, Ying Xiao và của Dan Jin

Đối với glucose máu đói và HbA1c: Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả thiếu VD liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ Go cao, đồng thời việc cải thiện nồng độ 25 (OH) D liên quan với việc giảm nguy cơ Go cao và HbA1c cao với p<0,05. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Abdullah Salih và nghiên cứu của Hussain Darraj

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. Kết quả chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu của Hyemi Lee và Dan Jin.

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.

- Tỷ lệ thiếu vitamin D (theo tiêu chuẩn nồng độ 25 hydroxy vitamin D <30 ng/ml) ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là 61,7%
- Nồng độ 25 hydroxy vitamin D trung bình ở nhóm nghiên cứu là 28,74 ± 7,39 ng/ml.
- Bệnh nhân đái tháo đường típ 2 nữ giới có nồng độ 25 hydroxy vitamin D trung bình là 27,71 ± 7,09 ng/ml thấp hơn so với bệnh nhân nam giới là 30,51 ± 7,60 ng/ml (p<0,01).
- Bệnh nhân đái tháo đường típ 2 nữ giới có tỷ lệ thiếu vitamin D là 67,4% cao hơn so với bệnh nhân nam giới là 51,9% (p<0,05)
- Bệnh nhân có thời gian phát hiện đái tháo đường típ 2 > 10 năm có nồng độ 25 hydroxy vitamin D trung bình là 26,99 ± 6,76 ng/ml thấp hơn so với bệnh nhân phát hiện đái tháo đường típ 2 ≤ 10 năm là 29,54 ± 7,55 ng/ml (p<0,05).

- Bệnh nhân có thời gian phát hiện đái tháo đường típ 2 > 10 năm có tỷ lệ thiếu vitamin D là 76,1% cao hơn so với bệnh nhân phát hiện đái tháo đường típ 2 ≤ 10 năm là 55,1% (p<0,05).

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

2.1. Các yếu tố ảnh hưởng nguy cơ thiếu vitamin D và mô hình đánh giá nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

- Tình trạng thừa cân béo phì, béo bụng, TC máu cao, TG máu cao, hsCRP > 3mg/l, Go ≥ 7 mmol/l, HbA1c ≥ 7%, kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR và hoạt động thể lực không tốt ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có liên quan với nồng độ 25 hydroxy vitamin D thấp và tỷ lệ thiếu vitamin D cao

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

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

Yếu tố đái tháo đường > 10 năm và TC máu cao tạo nguy cơ thiếu vitamin D cao hơn ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 nữ giới so với nam giới. Yếu tố HbA1c cao và điều trị duy trì với insulin tạo nguy cơ thiếu vitamin D cao hơn ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 không thừa cân béo phì, yếu tố TC máu cao tạo nguy cơ thiếu vitamin D ở bệnh nhân thừa cân béo phì.

2.2. 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 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 ≥ 7mmol/l, và kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR

- Sự gia tăng nồng độ 25 hydroxy vitamin 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 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.

- Mối liên quan giữa nồng dộ 25 hydroxy vitamin D và bệnh thận mạn không thể cho ra kết quả hợp lý do số bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 4 trở lên quá ít

KIẾN NGHỊ

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

- Cần định lượng nồng độ 25 hydroxy vitamin D cho bệnh nhân đái tháo đường típ 2. 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 cá nhân hóa cho 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.