

NGHIÊN CỨU CHỨC NĂNG TẾ BÀO BÊTA, ĐỘ NHẠY INSULIN Ở NGƯỜI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG KHU VỰC HÀ NỘI

*ĐỖ ĐÌNH TÙNG, TẠ VĂN BÌNH; **KHẨM PHOONG PHU VÔNG

* Viện Đái tháo đường và Rối loạn chuyển hoá

** Viện QY 103 - Lào

TÓM TẮT

Nghiên cứu chức năng tế bào beta, độ nhạy insulin, kháng insulin bằng phần mềm HOMA2 đã được nhiều tác giả lựa chọn vì sự chính xác và có thể thực hiện với cỡ mẫu nghiên cứu lớn. Tại Việt Nam, số liệu công bố sử dụng phần mềm HOMA2 nghiên cứu chức năng tế bào beta, độ nhạy insulin, kháng insulin ở người tiền đái tháo đường còn hạn chế. Để làm cơ sở cho các nghiên cứu rộng hơn ở các quần thể thừa cân, béo phì, ĐTĐ, tăng HA,... chúng tôi tiến hành nghiên cứu 513 đối tượng (85 người bình thường, 428 người tiền Đái tháo đường) tuổi từ 18 đến 69 cho thấy: ở người tiền ĐTĐ chức năng tế bào β , độ nhạy insulin, kháng insulin lần lượt là: $79,1 \pm 29,9$ và $128,6 \pm 55,8$; độ nhạy insulin suy giảm 19,7% so với nhóm chứng ($128,6 \pm 55,8$ so với $160,1 \pm 53,85$, $p < 0,001$), tuy nhiên chức năng tế bào beta giữa hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($79,1 \pm 29,9$ so với $79,5 \pm 23,9$); Chỉ số kháng insulin ở nhóm tiền ĐTĐ cao hơn nhóm chứng ($0,98 \pm 0,56$ so với $0,72 \pm 0,32$, $p < 0,001$).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm độ nhạy insulin (sự đề kháng insulin) và sự suy giảm chức năng tế bào β liên quan đến cơ chế bệnh sinh của các bệnh Đái tháo đường type 2, béo phì, tăng huyết áp,... Tuy nhiên, sự suy giảm chức năng tế bào β , giảm độ nhạy insulin, kháng insulin có từ bao giờ, thay đổi như thế nào ở người tiền đái tháo đường? Đây là vấn đề còn nhiều tranh luận cần phải nghiên cứu nhiều hơn nữa, góp phần làm sáng tỏ nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh tiến tới dự phòng, can thiệp sớm bệnh đái tháo đường. Xuất phát từ những lý do trên, để làm cơ sở nghiên cứu rộng hơn trên bệnh nhân ĐTĐ type 2, bệnh béo phì, tăng huyết áp chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục tiêu sau: Xác định chức năng tế bào β , độ nhạy insulin, kháng insulin ở người tiền đái tháo đường bằng HOMA2.

Ngày nhận bài báo: 3/5/2018

Ngày nhận phản biện: 26/6/2018

Ngày duyệt đăng: 28/8/2018

Chịu trách nhiệm chính: Khâm Phuong Phu Vông

Email: khamphuongphuvong@gmail.com

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Nhóm chứng: người khỏe mạnh gồm cả nam và nữ, không thừa cân/béo phì, không tăng huyết áp, không RLCH lipid, dung nạp glucose bình thường.

Nhóm nghiên cứu: người tiền Đái tháo đường được xác định theo tiêu chuẩn của IDF-2010

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Nhóm chứng: Có người thân hệ cận kề (bố, mẹ, con, anh, chị em ruột) mắc bệnh ĐTĐ. Phụ nữ có tiền sử sản khoa đặc biệt: thai chết lưu, xảy thai, đái tháo đường thai kỳ, có tiền sử sinh con (≥ 3800 gram hoặc < 2500 gram). Đang hoặc đã sử dụng một số thuốc ảnh hưởng đến chức năng tế bào β , độ nhạy insulin như corticoid, thuốc tránh thai,...

Nhóm nghiên cứu: người có bệnh mạch vành hoặc đột quỵ, suy gan, suy thận, đang mắc bệnh cấp tính. Đang hoặc đã sử dụng một số thuốc ảnh hưởng đến chức năng tế bào β , độ nhạy insulin như corticoid, thuốc tránh thai,...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Đây là một nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp phân tích.

2.2.2. Các bước tiến hành

* **Hỏi bệnh và thu thập các chỉ số:** tuổi, giới, tiền sử bản thân, tiền sử gia đình,...

* **Khám thực thể:** đo chiều cao (cm), cân nặng (kg), vòng eo, huyết áp.

* **Làm nghiệm pháp dung nạp đường huyết đường uống:** Các đối tượng thỏa mãn tiêu chuẩn lâm sàng được lấy máu tĩnh mạch lần 1 vào buổi sáng sau 8 -10 giờ nhịn. Sau khi lấy máu lần 1, cho đối tượng uống 75gram đường glucose. Đối tượng được nghỉ ngơi, không hoạt động mạnh, sau 2 giờ tiến hành lấy máu lần 2.

* **Các xét nghiệm cận lâm sàng:** Các mẫu máu được đưa ngay đến labo xét nghiệm để phân tích. Mẫu máu lần 1 tiến hành định lượng glucose, insulin, mẫu máu lần 2 định lượng glucose.

* **Các kỹ thuật xét nghiệm:** Định lượng nồng độ glucose máu bằng kỹ thuật phân tích đo quang dùng hệ enzym GOD-POD. Định lượng insulin bằng phương pháp miễn dịch hoá phát quang (máy ELECSYSE-170 của hãng ROCHE).

2.3. Các tiêu chuẩn và cách đánh giá

Chẩn đoán tiền ĐTĐ theo tiêu chuẩn của IDF (Hiệp hội Đái tháo đường Quốc tế) năm 2010. Tính độ nhạy insulin và chức năng tế bào β bằng phần mềm HOMA2 phiên bản 2.2.

2.4. Phân tích và xử lý số liệu

Quản lý và xử lý các số liệu thu được bằng phần mềm EPI-INFO 6.04 và phần mềm SPSS 15.0 chạy trên nền Windows.

3. KẾT QUẢ

Tổng số 513 đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu có 85 người bình thường và 428 người tiền ĐTĐ.

Bảng 3.1. Tuổi, giới, tỷ lệ của nhóm chứng và nhóm tiền đái tháo đường

Nhóm	Nhóm chứng		Nhóm tiền ĐTĐ		Chung
	Nữ	Nam	Nữ	Nam	
Số lượng	35	50	237	191	513
Tỷ lệ %	41,2	58,8	55,4	44,6	
Tuổi trung bình	43,3±11,2	43,6±12,9	48,5±10,7	49,6±12,0	
	p=0,92		p=0,58		
Chung	Số lượng	85	428	513	
	Tỷ lệ	17%	83%	100%	
	$\bar{X} \pm SD$	43,5±12,4	48,7±10,9		

Tuổi trung bình giữa nam và nữ ở cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Số đối tượng là nữ ở nhóm đối tượng tiền ĐTĐ chiếm đa số (55,4%).

Bảng 3.2. Kết quả chỉ số glucose, insulin máu của đối tượng nghiên cứu

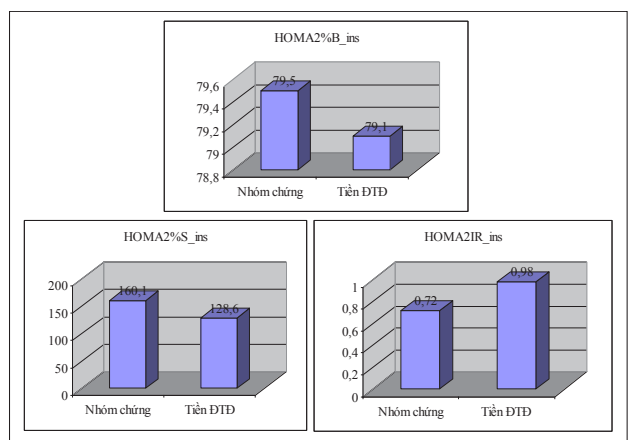
Thông số	Nhóm chứng	Tiền ĐTĐ	p
Glucose lúc đói (mmol/l)	4,89±0,37	5,39±0,56	< 0,001
Glucose sau 2h	4,76±0,63	7,01±1,38	< 0,001
Insulin (pmol/l)	38,5±16,7	51,6±29,9	< 0,001

Tất cả các đối tượng thuộc nhóm chứng có nồng độ glucose lúc đói, nồng độ glucose sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp đường huyết, nồng độ insulin, thấp hơn nhóm tiền ĐTĐ.

Bảng 3.3. So sánh các chỉ số HOMA2 giữa hai nhóm nghiên cứu.

Chỉ số	Nhóm chứng	Tiền ĐTĐ	p
HOMA2%B_ins	79,5±23,9	79,1±29,9	> 0,05
HOMA2%S_ins	160,1±53,8	128,6±55,8	< 0,001
HOMA2IR_ins	0,72±0,32	0,98±0,56	< 0,001

Chức năng tế bào β ở nhóm tiền ĐTĐ giảm rất ít so nhóm chứng, $p > 0,05$. Độ nhạy insulin ở nhóm nghiên cứu thấp hơn rất nhiều so với nhóm chứng, $p < 0,001$. Chỉ số kháng insulin ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.1. So sánh các chỉ số HOMA2 giữa các nhóm nghiên cứu

Nhóm chứng có chỉ số chức năng tế bào β , độ nhạy insulin lớn hơn nhóm tiền ĐTĐ, ngược lại có chỉ số kháng insulin cao hơn.

Bảng 3.4. So sánh các chỉ số HOMA2 theo giới ở nhóm tiền đái tháo đường

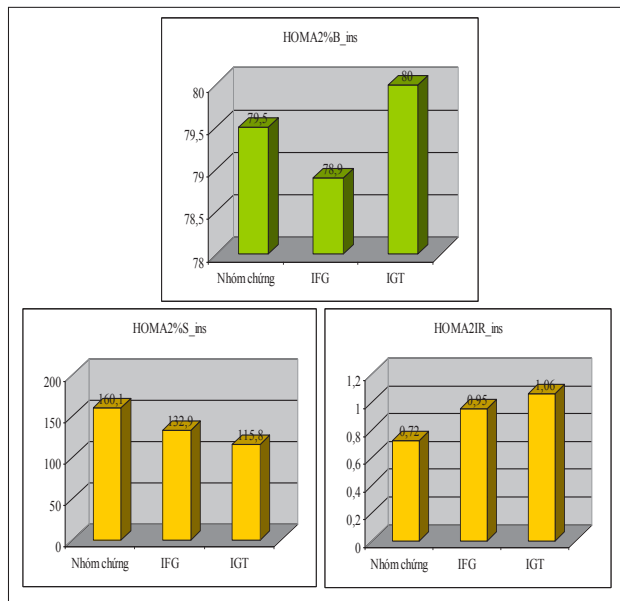
Chỉ số		Nữ	Nam	p
HOMA2%B_ins	$\bar{X} \pm SD$	76,9 \pm 27,8	82,3 \pm 32,5	0,09
HOMA2%S_ins	$\bar{X} \pm SD$	128,2 \pm 54,2	129,1 \pm 58,1	0,88
HOMA2IR_ins	$\bar{X} \pm SD$	0,97 \pm 0,51	0,99 \pm 0,64	0,64

Các chỉ số chức năng tế bào β , độ nhạy insulin, kháng insulin của nữ và nam theo HOMA2 ở nhóm tiền ĐTĐ khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5. So sánh các chỉ số HOMA2 ở nhóm nghiên cứu

Chỉ số		IFG	IGT	p
HOMA2%B_ins	$\bar{X} \pm SD$	78,9 \pm 30,1	80,0 \pm 29,6	> 0,05
HOMA2%S_ins	$\bar{X} \pm SD$	132,9 \pm 55,5	115,8 \pm 55,2	< 0,05
HOMA2IR_ins	$\bar{X} \pm SD$	0,95 \pm 0,58	1,06 \pm 0,49	> 0,05

Độ nhạy insulin ở các đối tượng nhóm rối loạn dung nạp glucose (IGT) thấp hơn nhóm đối tượng suy giảm dung nạp glucose lúc đói (IFG). Chức năng tế bào β và kháng insulin ở các nhóm nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.2. So sánh các chỉ số HOMA2 giữa các nhóm nghiên cứu

Độ nhạy insulin giảm dần từ nhóm chứng đến nhóm rối loạn đường huyết lúc đói, nhóm rối loạn dung nạp glucose có độ nhạy insulin thấp nhất. Tương tự kháng insulin tăng dần từ nhóm chứng đến nhóm rối loạn đường huyết lúc đói, nhóm rối loạn dung nạp glucose có chỉ số kháng insulin lớn nhất. Nhóm rối loạn đường máu lúc đói có chức năng tế bào β thấp nhất.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tổng số đối tượng tham gia nghiên cứu là 513 người có 85 người bình thường (17%), 428 người tiền ĐTĐ (83%). Số lượng cũng như tuổi giữa nam và nữ ở nhóm chứng so với nhóm nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Nhóm tiền ĐTĐ có tuổi trung bình nam là 49,6 \pm 12,0, tuổi trung bình nữ là 48,5 \pm 10,7 (Chung là 48,7 \pm 10,9). Như vậy, tuổi của đối tượng tiền ĐTĐ thấp hơn tuổi phát hiện ĐTĐ tít 2 trong các nghiên cứu về bệnh nhân ĐTĐ tít 2 là hoàn toàn phù hợp. Tuổi trung bình ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 là 53,7 \pm 9,4 (Tạ Văn Bình - BVNTTW năm 2003), 58,2 \pm 11,1 (Lưu Cảnh Toàn, Hoàng Trung Vinh)

Qua xét nghiệm glucose máu lúc đói toàn bộ các đối tượng thuộc nhóm chứng có chỉ số glucose máu lúc đói nằm trong khoảng từ 3,5 - 5,6mmol/l. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về nồng độ glucose phù hợp với các nghiên cứu trong nước như các nghiên cứu của Nguyễn Bá Việt, Hoàng Trung Vinh 2005, nghiên cứu của Nguyễn Hải Thủy và cộng sự năm 2004.

Về kết quả nồng độ insulin ở người bình thường trong nghiên cứu của Nguyễn Bá Việt, Hoàng Trung Vinh trung bình là 34,7 pmol/l, điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Hải Thủy và cộng sự năm 2004. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ insulin trung bình của nhóm chứng là 38,5 \pm 16,7 pmol/l (hệ số chuyển đổi là 6,945). Kết quả so sánh chỉ số nồng độ glucose lúc đói, glucose sau 2h làm nghiệm pháp dung nạp đường huyết đường uống cho thấy nồng độ của các chỉ số này ở nhóm tiền ĐTĐ đều cao hơn nhóm chứng với mức ý nghĩa thống kê, p<0,001. Nhiều nghiên cứu đều chỉ ra rằng ngay cả ở giai đoạn tiền ĐTĐ nồng độ insulin đã tăng lên tương đối so với người khỏe mạnh để bù đắp sự khác insulin ở các mô ngoại vi và nội tạng.

4.2. Chức năng tế bào β và độ nhạy insulin

Chức năng tế bào β và độ nhạy insulin rất khác nhau ở các chủng tộc khác nhau. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng những thuộc chủng tộc Châu Âu thường có độ nhạy insulin thấp hơn những người thuộc chủng tộc Châu Á, nhưng chức năng tế bào β của chủng tộc người Châu Âu lại tốt hơn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về các chỉ số HOMA2%B_ins, HOMA2%S_ins, HOMA2IR_ins của nhóm chứng lần lượt là: 79,5 \pm 23,9, 160,1 \pm 53,8, 0,72 \pm 0,32. Kết quả nghiên cứu của Annette M. Chang và cộng sự ở người khỏe mạnh thuộc chủng tộc Mỹ gốc Phi, HOMA2%B_ins là 95,7 \pm 3,6. Trong nghiên cứu SWAN, một nghiên cứu

đa quốc gia về chức năng tế bào β , độ nhạy insulin thấy HOMA2%B_ins ở người Mỹ gốc Phi là 108,2 (105,8-110,7) cao hơn so với người Mỹ gốc Nhật là 84,0 (81,3-86,9) và người Mỹ gốc Trung Hoa là 89,0 (85,2-92,9). Một nghiên cứu khác ở chủng tộc người Châu Á, nghiên cứu trên người Malaixia khỏe mạnh sống ở Singapore cho thấy HOMA%S_ins của nam giới là 139,9 (độ tuổi 30-39), 152,8 (độ tuổi 40-49), 163,5 (độ tuổi 50), kết quả đối với nữ giới tương ứng lần lượt là 151,3, 142,2 và 159,0. Tương ứng kết quả nghiên cứu HOMA%B_ins ở chủng tộc này là 105,30, 95,30, 72,60 đối với nam và 106,5, 114,0, 81,3 đối với nữ.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số HOMA2%B_ins, HOMA2%S_ins, HOMA2IR_ins của nhóm tiền ĐTD lần lượt là: 79,1 \pm 29,9, 128,6 \pm 55,8, 0,98 \pm 0,56. Kết quả của Torrens và cộng sự (năm 2004) ở đối tượng nữ tuổi từ 42-52 có béo phì (BMI 28,7), cho thấy chức năng tế bào β thuộc chủng tộc Mỹ gốc La tinh là 66,1, của chủng tộc Mỹ gốc phi là 76,6 (BMI = 30,8). So sánh các chỉ số HOMA2 ở nhóm chúng và nhóm tiền ĐTD chúng tôi thấy độ nhạy insulin của nhóm tiền ĐTD thấp hơn nhóm chúng, ngược lại chỉ số kháng insulin cao hơn nhóm chúng, với ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Trong khi đó, chức năng tế bào β của nhóm tiền ĐTD cao hơn nhóm chúng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả nghiên cứu về chỉ số HOMA2 theo giới cho thấy ở nhóm tiền ĐTD cũng không có sự khác biệt về các chỉ số HOMA2 theo giới. Kết quả của chúng tôi về các chỉ

số HOMA2%B_ins, HOMA2%S_ins, HOMA2IR_ins ở các đối tượng tiền ĐTD nữ lần lượt là 76,9 \pm 27,8, 128,1 \pm 54,2, 0,97 \pm 0,51, tương ứng chỉ số này ở các đối tượng tiền ĐTD nam là 82,3 \pm 32,5, 129,1 \pm 58,1, 0,99 \pm 0,64.

So sánh kết quả các chỉ số HOMA2 ở 2 nhóm tiền ĐTD là nhóm rối loạn dung nạp glucose (IGT) và nhóm rối loạn đường huyết lúc đói (IFG) chúng tôi thấy độ nhạy insulin của nhóm rối loạn đường huyết lúc đói suy giảm ít hơn của nhóm bị rối loạn dung nạp glucose, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Khi so sánh sự khác biệt về chức năng tế bào β giữa 2 nhóm rối loạn đường huyết lúc đói và nhóm bị rối loạn dung nạp glucose chúng tôi thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Như vậy có thể nói rối loạn đường huyết lúc đói là thời kỳ đầu của ĐTD tít 2, chúng ta cần phải phát hiện sớm để phòng ngừa ĐTD tít 2 ngay ở thời kỳ này. Do cơ chế bệnh sinh của giai đoạn tiền ĐTD chủ yếu do giảm độ nhạy insulin nên mục đích của việc phòng ngừa, điều trị ĐTD tít 2 ở giai đoạn này chủ yếu là tác động làm tăng độ nhạy insulin.

5. KẾT LUẬN

Chức năng tế bào β ở nhóm tiền ĐTD khác nhau không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chúng (79,1 \pm 29,9 so với 79,5 \pm 23,9, $p > 0,05$). Độ nhạy insulin ở nhóm tiền ĐTD suy giảm 19,7% so với nhóm chúng (128,6 \pm 55,8 so với 160,1 \pm 53,85, $p < 0,001$). Chỉ số kháng insulin ở nhóm tiền ĐTD cao hơn nhóm chúng (0,98 \pm 0,56 so với 0,72 \pm 0,32, $p < 0,001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tạ Văn Bình** (2006), Bệnh đái tháo đường- Tăng glucose máu, Nhà xuất bản Y học 2006.
2. **Lưu Cảnh Toàn, Hoàng Trung Vinh** (2006), Nghiên cứu tình trạng kháng insulin và chức năng tế bào β ở bệnh nhân ĐTD tít 2 có tăng huyết áp, luận văn thạc sỹ y học - Học viện Quân y.
3. **Abu Kholdun Al-Mahmood, Aziz Al-Safi Ismail, Faridah Abdul Rashid, Wan Mohamad Wan Bebakar** (2006), Insulin sensitivity and secretory status of a healthy Malay population, Malaysian Journal of Medical Sciences, Vol.13, (suppl.2), p. 37-44.
4. **Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC** (1999), Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes, Diabetologia (1999); 42: 678-87.
5. **Matthews DR** (2001), Insulin resistance and beta-cell function - a clinical perspective, Diabetes, Obesity and Metabolism; 3 (Suppl. 1): S28-S33.
6. **UK Prospective Diabetes Study Group** (2004), Insulin sensitivity at diagnosis of type 2 diabetes is not associated with subsequent cardiovascular disease (UKPDS.67), Diabetic Medicine, Vol.22, p.306-311.
7. **Wallace TM, Levy JC, Matthews DR** (2004), Use and Abuse of HOMA modeling, Diabetes Care (2004); 27(6): 1487-95.