BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TƯỜNG THỊ VÂN ANH

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ HIỆU QUẢ CỦA METFORMIN TRONG ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TƯỜNG THỊ VÂN ANH

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ HIỆU QUẢ CỦA METFORMIN TRONG ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

Chuyên ngành**: Nội – Nội tiết**

Mã số: 62720145

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Đỗ Trung Quân

HÀ NỘI - 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là ***Tường Thị Vân Anh***, nghiên cứu sinh khóa 31 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội tiết, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Đỗ Trung Quân.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 2 tháng 1 năm 2021

Người viết cam đoan

Tường Thị Vân Anh

CÁC TỪ VIẾT TẮT

ADA	Hiệp hội đái tháo đường Mỹ
BMI	Chỉ số khối cơ thể - Body Mass Index
Cho TP	Cholesterol toàn phần
CT	Can thiệp
ĐTĐ	Đái tháo đường
ĐTĐTN	Đái tháo đường thai nghén
GM	Glucose máu
HA	Huyết áp
HATT	Huyết áp tâm thu
HATTR	Huyết áp tâm trương
HDL – C	HDL Cholesterol
IDF	Liên đoàn ĐTĐ quốc tế - International Diabets Foundation
KCBTYC	Khám chữa bệnh theo yêu cầu
LDL – C	LDL Cholesterol
NPDNG	Nghiệm pháp dung nạp glucose
RLGMLĐ	Rối loạn glucose máu lúc đói
RLDNG	Rối loạn dung nạp glucose
THA	Tăng huyết áp
TCYTTG	Tổ chức y tế thế giới – WHO
TG	Triglycerid
TĐLS	Thay đổi lối sống
VB	Vòng bụng
VH	Vòng hông
VB/VH	Tỷ số vòng bụng/vòng hông

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....1

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....3

1.1. Tổng quan về tiền đái tháo đường 3

1.1.1. Định nghĩa 3

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán.....3

1.1.3. Dịch tễ tiền ĐTĐ.....5

1.1.4. Các yếu tố nguy cơ của tiền ĐTĐ.....10

1.1.5. Tiến triển của tiền ĐTĐ 11

1.1.6. Sàng lọc tiền ĐTĐ.....12

1.1.7. Cơ chế bệnh sinh tiền ĐTĐ 13

1.2. Dự phòng tiên phát bệnh ĐTĐ typ 2 17

1.2.1. Các biện pháp dự phòng tiên phát đái tháo đường typ 2 17

1.2.2. Khuyến cáo về điều trị tiền ĐTĐ của các hiệp hội ĐTĐ trong nước và trên thế giới 21

1.3. Các nghiên cứu về điều trị dự phòng ĐTĐ typ 2 24

1.3.1. Các nghiên cứu can thiệp bằng thay đổi lối sống.....24

1.3.2. Các nghiên cứu can thiệp bằng thuốc 27

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....36

2.1. Xác định tỷ lệ tiền ĐTĐ ở người đến khám tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai 36

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....36

2.1.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu 37

2.1.3. Thiết kế, cỡ mẫu, cách chọn mẫu 37

2.1.4. Tiêu chí đánh giá 38
2.1.5. Phương pháp thu thập số liệu 38
2.2. Đánh giá hiệu quả của metformin trong điều trị dự phòng ĐTĐ typ 2 39
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu 39
2.2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu 41
2.2.3. Thiết kế, cỡ mẫu, cách chọn mẫu 41
2.2.4. Tiêu chí đánh giá 44
2.2.5. Phương pháp tiến hành can thiệp 44
2.3. Biến số và chỉ số nghiên cứu 52
2.3.1. Biến số đặc trưng cá nhân 52
2.3.2. Biến số về hành vi 52
2.3.3. Biến số về các chỉ số nhân trắc 55
2.3.4. Tăng huyết áp 56
2.3.5. Các chỉ số xét nghiệm máu, nước tiểu 55
2.4. Kỹ thuật thu thập thông tin 58
2.4.1. Khám lâm sàng 58
2.4.2. Xét nghiệm máu, nước tiểu 60
2.5. Xử lý số liệu 61
2.6. Đạo đức nghiên cứu 62
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 64
3.1. Tỷ lệ tiền ĐTĐ ở người đến khám tại khoa KCBTYC Bệnh viện Bạch Mai 64
3.1.1. Tỷ lệ tiền ĐTĐ 64
3.1.2. So sánh chỉ số nhân trắc và huyết áp của các nhóm tiền ĐTĐ 69
3.1.3. So sánh chỉ số lipid máu của các nhóm tiền đái tháo đường 70

3.1.4. Các yếu tố nguy cơ của tiền ĐTĐ 71
3.2. Hiệu quả cảu can thiệp metformin và thay đổi lối sống ở người tiền ĐTĐ 74
3.2.1. Diễn biến nghiên cứu.....75
3.2.2. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu trước can thiệp 76
3.2.3. Kết quả can thiệp.....81
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN 98
4.1. Tình hình mắc tiền ĐTĐ ở người đến khám tại khoa KCCBTYC bệnh viện Bạch Mai 98
4.1.1. Tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường 98
4.1.2. So sánh chỉ số nhân trắc và lipid máu của các nhóm tiền ĐTĐ.....102
4.1.3. Các yếu tố nguy cơ của tiền đái tháo đường 105
4.2. Hiệu quả can thiệp bằng metformin.....111
4.2.1. Cơ sở khoa học trong lựa chọn đối tượng – phương pháp nghiên cứu 111
4.2.2. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu trước can thiệp..117
4.2.3. Hiệu quả của can thiệp 118
Hạn chế của đề tài.....131
KẾT LUẬN 133
KIẾN NGHỊ 134
TÀI LIỆU THAM KHẢO
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN
PHỤ LỤC (1-4)

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

DANH MỤC HÌNH - BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1: Tỷ lệ những người mắc RLDNG trong độ tuổi 20 – 79.....6
Hình 1.1: Diễn biến bệnh sinh của tiền ĐTĐ – ĐTĐ 16
Hình 1.2. Công thức hóa học của Metformin..... 19
Biểu đồ 3.1: Phân bố nhóm đối tượng theo mức glucose máu 64
Biểu đồ 3.2: Số người mắc tiền ĐTĐ 65
Biểu đổ 3.3: Phân bố độ tuổi của nhóm nghiên cứu..... 65
Biểu đồ 3.4: Phân bố nơi ở các nhóm tiền ĐTĐ 69
Biểu đồ 3.5: Tỷ lệ tiền ĐTĐ theo nhóm tuổi 73
Biểu đồ 3.6: Tỷ lệ tiền ĐTĐ theo nhóm THA..... 73
Biểu đồ 3.7: Tỷ lệ cộng dồn ĐTĐ (Kaplan Meier) 82
Biểu đồ 3.8: Chỉ số glucose máu lúc đói của 2 nhóm can thiệp 84
Biểu đồ 3.9: Chỉ số glucose máu sau NPDNG của 2 nhóm can thiệp..... 85
Biểu đồ 3.10: Chỉ số HbA1c của 2 nhóm can thiệp 85
Biểu đồ 3.11: Tỷ lệ đối tượng có chỉ số glucose máu lúc đói ở mức bình thường..... 86
Biểu đồ 3.12: Tỷ lệ đối tượng có chỉ số glucose máu sau NPDNG ở mức bình thường..... 87
Biểu đồ 3.13: Số người có chỉ số GM lúc đói và sau NPDNG ở mức bình thường..... 87
Biểu đồ 3.14: Tỷ lệ các nhóm BMI khác nhau tại các thời điểm trước và sau can thiệp của nhóm can thiệp TĐLS + metformin..... 89
Biểu đồ 3.15 : Tỷ lệ người có HA tâm thu ≥ 140 mmHg ở 2 nhóm trước và sau can thiệp..... 91
Biểu đồ 3.16: Chỉ số LDL – cholesterol máu của 2 nhóm can thiệp 93
Biểu đồ 4.1: Kết quả tỷ lệ tiền ĐTĐ theo một số nghiên cứu trong nước..... 100
Biểu đồ 4.2: Kết quả tỷ lệ tiền ĐTĐ theo một số nghiên cứu nước ngoài 101

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Phân loại Rối loạn glucose máu theo ADA 2018 5
Bảng 1.2: Tỷ lệ ĐTĐ và RLDNG năm 2017 và dự đoán năm 2045..... 5
Bảng 1.3: 10 nước/vùng lãnh thổ có số người mắc RLDNG cao nhất trong độ tuổi 20-79, năm 2017 và 2045..... 7
Bảng 1.4: Tỷ lệ Tiền ĐTĐ ở một số nước Châu Á..... 8
Bảng 1.5. Phân tầng yếu tố nguy cơ và chiến lược kiểm soát tiền ĐTĐ..... 23
Bảng 2.1. Phân loại thể trạng theo chỉ số khối cơ thể áp dụng cho người châu Á..... 55
Bảng 2.2. Bảng phân loại tăng huyết áp theo JNC VII – 2003 56
Bảng 3.1. Một số đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu 66
Bảng 3.2. Một số đặc điểm về thói quen ăn uống hàng ngày 67
Bảng 3.3. Một số đặc điểm về nơi ở, trình độ học vấn, mức độ hoạt động thể lực 68
Bảng 3.4. Các chỉ số nhân trắc của 3 nhóm tiền ĐTĐ..... 69
Bảng 3.5. Chỉ số huyết áp của 3 nhóm tiền ĐTĐ 70
Bảng 3.6. Các chỉ số lipid máu của 3 nhóm tiền ĐTĐ..... 71
Bảng 3.7: Liên quan tiền ĐTĐ và một số yếu tố nguy cơ (phân tích hồi quy đơn biến)..... 72
Bảng 3.8: Liên quan tiền ĐTĐ và một số yếu tố nguy cơ (phân tích hồi quy đa biến) 74
Bảng 3.9. Diễn biến nghiên cứu 75
Bảng 3.10. Một số đặc điểm của 2 nhóm can thiệp..... 76
Bảng 3.11. Đặc điểm tiền sử, nơi ở, học vấn của nhóm can thiệp 77
Bảng 3.12. Một số đặc điểm về hành vi của nhóm can thiệp..... 78
Bảng 3.13. Đặc điểm nhân trắc, huyết áp của nhóm can thiệp 79

Bảng 3.14. Chỉ số xét nghiệm sinh hóa – huyết học – nước tiểu trước can thiệp 80
Bảng 3.15. Chỉ số glucose máu trước can thiệp 81
Bảng 3.16. Chỉ số glucose máu của 2 nhóm trước và sau can thiệp 83
Bảng 3.17. Chỉ số nhân trắc của 2 nhóm trước và sau can thiệp 88
Bảng 3.18. Chỉ số huyết áp của 2 nhóm trước và sau can thiệp 90
Bảng 3.19: Chỉ số lipid máu của 2 nhóm trước và sau can thiệp..... 92
Bảng 3.20. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự tiến triển ĐTĐ..... 94
Bảng 3.21: Tuân thủ điều trị metformin của nhóm can thiệp TĐLS + metformin..... 95
Bảng 3.22 : Chỉ số xét nghiệm máu của 2 nhóm trước và sau can thiệp..... 96

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong vài thập kỷ qua, số lượng người mắc đái tháo đường typ 2 (ĐTĐ) gia tăng nhanh chóng trên toàn thế giới, đặc biệt ở các nước đang phát triển [1, 2]. Theo Hiệp hội ĐTĐ thế giới (IDF 2017), đến năm 2045 ước tính sẽ có khoảng 629 triệu người trên thế giới mắc ĐTĐ typ 2[3].

Trước khi ĐTĐ được chẩn đoán thì người bệnh đã có một quá trình trung gian gọi là tiền ĐTĐ, đặc trưng bởi rối loạn glucose máu lúc đói (RLGMLĐ – IFG -Impaired Fasting Glucose) và rối loạn dung nạp glucose (RLDNG – IGT - Impaired Glucose Tolerance), hoặc cả hai trạng thái này. Tiền ĐTĐ thậm chí còn phổ biến hơn ĐTĐ typ 2, tỷ lệ tiền ĐTĐ khoảng 3% - 10% ở các quốc gia châu Âu, 11% - 20% ở các quốc gia châu Mỹ[3], và khoảng 13,7% tại Việt Nam [4]. Hơn nữa, theo nhiều nghiên cứu, sau 10 năm, khoảng 50% số người tiền ĐTĐ sẽ dẫn đến ĐTĐ typ 2, tỷ lệ tiến triển từ tiền ĐTĐ thành ĐTĐ là 1 - 5 % mỗi năm, phụ thuộc vào từng dân số nhất định [5-9].

Bệnh ĐTĐ typ 2 đã để lại hậu quả nặng nề cho bản thân người bệnh bởi các biến chứng cấp tính và mạn tính, đồng thời để lại gánh nặng về kinh tế, xã hội cho các quốc gia trong việc chăm sóc y tế cho các bệnh nhân này. Tuy nhiên, những tiến bộ trong hiểu biết về bệnh căn của bệnh ĐTĐ typ 2 và kết quả từ nhiều nghiên cứu đã chứng minh tiền ĐTĐ nếu được phát hiện sớm và có biện pháp phòng ngừa như thay đổi lối sống hoặc can thiệp bằng thuốc thì có thể làm chậm quá trình tiến triển bệnh ĐTĐ typ 2 cũng như trở lại dung nạp glucose bình thường. Cho đến nay đã có nhiều loại thuốc khác nhau đã được đưa vào nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng như: metformin, acarbose, vidaglitpin, insulin…nhưng metformin, với lịch sử ra đời trên 60 năm, đặc biệt là tính an toàn trong sử dụng, dễ dung nạp, giá thành rẻ, do đó, đây là

thuốc được ADA 2012 khuyến cáo là lựa chọn đầu tay để kê đơn trong những trường hợp tiền ĐTĐ có chỉ định điều trị [10].

Trong những năm qua, Việt Nam là một trong những quốc gia có tỷ lệ người mắc ĐTĐ gia tăng nhanh chóng, tỷ lệ ĐTĐ đã tăng gấp đôi sau 10 năm, chính vì vậy việc dự phòng ĐTĐ typ 2, đặc biệt là dự phòng cấp 1 cho những đối tượng nguy cơ cao, trong đó bao gồm những đối tượng tiền ĐTĐ, đã trở thành một mục tiêu quan trọng được các chuyên gia hết sức quan tâm. Tuy nhiên tại Việt Nam, nghiên cứu về thực trạng tiền ĐTĐ còn khiêm tốn, đặc biệt nghiên cứu về dự phòng ĐTĐ typ 2 bằng thuốc còn rất ít. Hơn nữa, các nghiên cứu này đều tiến hành tại các cộng động dân cư, với thời gian theo dõi chưa đủ dài và mới chỉ giới hạn trong quần thể nhỏ.

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu sau:

1. Xác định tỷ lệ tiền đái tháo đường ở người đến khám tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai.
2. Đánh giá hiệu quả của metformin và thay đổi lối sống trong điều trị dự phòng ĐTĐ typ 2.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. TỔNG QUAN VỀ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.1.1. Định nghĩa

- *Định nghĩa đái tháo đường:*

Theo Liên đoàn ĐTĐ thế giới (International Diabets Foundation – IDF), đái tháo đường là một tình trạng bệnh lý mạn tính xảy ra khi lượng glucose trong máu tăng cao, do cơ thể không sản sinh ra hormon insulin, hoặc do sản sinh không đủ lượng insulin hoặc do sử dụng insulin không hiệu quả [11].

- *Định nghĩa tiền đái tháo đường:*

Rối loạn glucose máu lúc đói và rối loạn dung nạp glucose là những khái niệm miêu tả tình trạng rối loạn chuyển hóa carbonhydrat đã được các tổ chức, hiệp hội ĐTĐ đưa ra từ nhiều năm trước, tuy nhiên phải đến năm 2003, Hiệp hội ĐTĐ Mỹ (American Diabetes Asociation - ADA) mới đưa ra khái niệm tiền đái tháo đường (Pre-diabetes) bao gồm RLGMLĐ và RLDNG, sau đó khái niệm này đã được Tổ chức y tế thế giới (TCYTTG - WHO) chấp nhận và sử dụng rộng rãi [12].

Theo IDF, tiền đái tháo đường (còn gọi là tăng glucose máu trung gian), là tình trạng glucose máu cao hơn mức bình thường nhưng thấp hơn ngưỡng để chẩn đoán ĐTĐ khi làm xét nghiệm glucose máu lúc đói hoặc nghiệm pháp dung nạp glucose (NPDNG). Tiền ĐTĐ bao gồm RLGMLĐ và RLDNG [11].

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Theo khuyến cáo của ADA, xét nghiệm glucose máu lúc đói được coi là xét nghiệm đầu tay để chẩn đoán ĐTĐ và tiền ĐTĐ vì xét nghiệm này dễ làm, giá thành rẻ và bệnh nhân dễ dàng chấp nhận [10]. Tuy nhiên, NPDNG cũng nên

áp dụng để chẩn đoán sâu hơn nữa cho những người có RLGMLĐ hoặc nghi ngờ ĐTĐ mặc dù mức glucose máu lúc đói bình thường [13] bởi vì RLGMLĐ không phải luôn luôn đi kèm RLDNG cũng như glucose máu tăng sau 2h NPDNG không thể dự đoán được RLGMLĐ. TCYTTG đồng thuận hầu hết các kết luận này nhưng nhấn mạnh rằng những người có RLGMLĐ nên tiến hành làm thêm NPDNG để loại trừ RLDNG hoặc ĐTĐ [14]. Những bệnh nhân có RLGMLĐ và/hoặc RLDNG được coi là tiền ĐTĐ [15].

Ngoài ra, ADA sau khi xem xét tổng thể các bằng chứng sinh học và dịch tễ, thì ngưỡng glycated hemoglobin A1c (HbA1c) ≥ 6,5% được khuyến cáo để chẩn đoán ĐTĐ. Khuyến cáo này đã được công bố trong Tiêu chuẩn của Hiệp hội ĐTĐ Mỹ về chăm sóc y khoa (ADA standards of medical care) [16-18], chẩn đoán ĐTĐ cần khẳng định chắc chắn bằng việc làm lại xét nghiệm HbA1c (trừ trường hợp người có triệu chứng lâm sàng ĐTĐ rõ và glucose máu lúc đói > 11.1 mmol/l).

Cũng theo ADA, những người có HbA1c từ 5,7 – 6,4% được xác định là tiền ĐTĐ, những người có nguy cơ cao bị ĐTĐ typ 2 và cần phải được theo dõi [16]. [18].

Theo tiêu chuẩn ADA 2012 [10]:

Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ:

- HbA1c ≥ 6.5 %, hoặc
- Glucose máu lúc đói ≥ 7 mmol/l, hoặc
- Glucose máu 2h sau NPDNG: ≥ 11.1 mmol/l, hoặc
- Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng của tăng glucose máu rõ và glucose máu bất kỳ ≥11.1 mmol/l

Tiêu chuẩn chẩn đoán Tiền ĐTĐ:

- Glucose máu lúc đói: 5.6 – 6.9 mmol/l, hoặc
- Glucose máu sau 2h NPDNG: 7,8 – 11.1 mmol/l, hoặc

- HbA1c: 5,7 – 6,4 %.

Tuy nhiên, theo WHO [19] và IDF 2017 [3], ngưỡng glucose máu lúc đói được lấy để chẩn đoán tiền ĐTĐ là 6,1 – 6,9 mmol/l.

Tiền đái tháo đường bao gồm Rối loạn glucose máu lúc đói (RLGMLĐ) và Rối loạn dung nạp glucose RLDNG (Bảng 1.1)

Bảng 1.1: Phân loại Rối loạn glucose máu theo ADA 2018 [20]

	Mức GM lúc đói (mmol/l)	**Mức GM 120 phút sau NPDNG (mmol/l)**
Rối loạn glucose máu lúc đói	5,6 – 6,9	< 11,1
Rối loạn dung nạp glucose	< 7	7,8– 11

Chú thích: GM: Glucose máu.

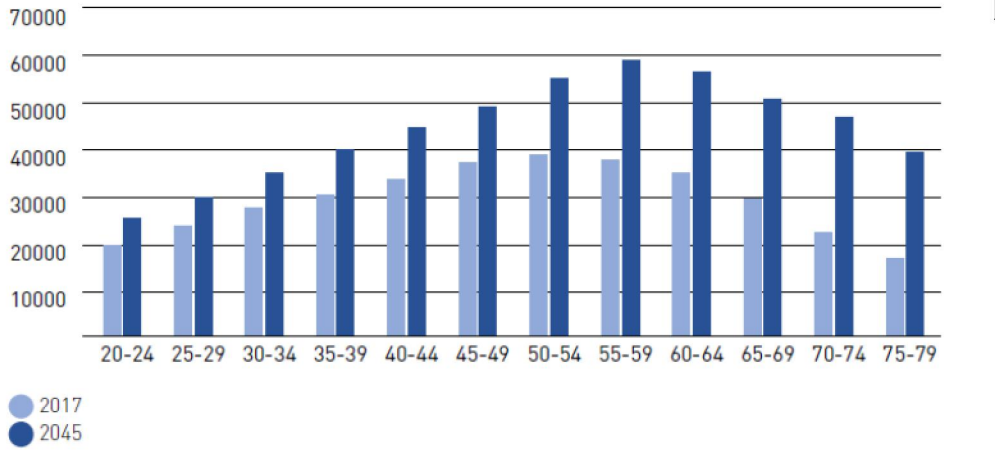
1.1.3. Dịch tễ tiền đái tháo đường

1.1.3.1. Trên thế giới

Bảng 1.2: Tỷ lệ ĐTĐ và RLDNG năm 2017 và dự đoán năm 2045 [3]

	Năm 2017	**Năm 2045**
Ước tính toàn cầu bệnh ĐTĐ		
Tỷ lệ hiện mắc (20-79 tuổi)	8,8%	9.9%
Số người bị ĐTĐ (20-79 tuổi)	425 triệu	629 triệu
Ước tính RLDNG		
Tỷ lệ hiện mắc toàn cầu (20-79 tuổi)	7,3%	8,3%
Số người mắc RLDNG (20-79 tuổi)	352 triệu	532 triệu

Hiệp hội ĐTĐ thế giới năm 2017 (IDF Diabetes atlats 2017) đã đưa ra các con số về tỷ lệ ĐTĐ và tiền ĐTĐ ước tính cho năm 2017 và năm 2045 [3].Ước tính hiện nay trên toàn thế giới có khoảng 425 triệu người (khoảng 8,8%) người trưởng thành trong độ tuổi 20 – 79 mắc ĐTĐ, khoảng 352 triệu người (khoảng 7,3% những người trưởng thành) mắc RLDNG. Phần lớn những người này (73.2%) sống ở những ngước có mức thu nhập thấp và trung bình. Dự đoán đến năm 2045 số người mắc RLDNG sẽ tăng lên 532 triệu người (khoảng 8,3% số người trưởng thành), không có sự khác biệt về giới ở những người mắc RLDNG (Bảng 1.2).



Biểu đồ1.1: Tỷ lệ những người mắc RLDNG trongđộ tuổi 20 – 79[3]

Khoảng một nửa những người RLDNG ở độ tuổi dưới 50 (49.0%) đặc biệt có đến gần 1/3 (28,8%) những người mắc RLDNG nằm trong độ tuổi 20-39, là những người sẽ có nhiều năm nguy cơ cao. Như vậy nếu những người này không được điều trị thì chính nhóm tuổi này tiếp tục trở thành những người có nguy cơ cao nhất mắc RLDNG vào năm 2045, làm con số này tăng lên đến 233.8 triệu người (Biểu đồ 1.1).

Khu vực Bắc Mỹ và Caribe có tỷ lệ những người mắc RLDNG cao nhất (chiếm 15,4%), trong khi đó ở khu vực Đông nam Á, tỷ lệ mắc RLDNG thấp

nhất (3%). Những nước có tỷ lệ mắc RLDNG cao nhất năm 2017 đó là Trung Quốc, Mỹ, Indonesia[3].

Bảng 1.3: 10 nước/vùng lãnh thổ có số người mắc RLDNG cao nhất trong độ tuổi 20-79, năm 2017 và 2045[3]

Xếp hạng	Quốc gia/lãnh thổ	Số người	Xếp hạng	Quốc gia/lãnh thổ	Số người
1	Trung Quốc	48.6 triệu	1	Trung Quốc	59.9 triệu
2	Mỹ	36.8 triệu	2	Mỹ	43.2 triệu
3	Indonesia	27.7 triệu	3	Ấn độ	41.0 triệu
4	Ấn độ	24.0 triệu	4	Indonesia	35.6 triệu
5	Braxin	14.6 triệu	5	Braxin	20.7 triệu
6	Mexico	12.1 triệu	6	Mexico	20.6 triệu
7	Nhật Bản	12.0 triệu	7	Nigiria	17.9 triệu
8	Pakistan	8.3 triệu	8	Pakistan	16.7 triệu
9	Thái Lan	8.2 triệu	9	Ethipia	14.1 triệu
10	Nigiria	7.7 triệu	10	Nhật Bản	10.3 triệu

Trong khi ở các nước chậm phát triển (Châu Phi, Nam Mỹ), tỷ lệ ĐTĐ typ 2 và tiền ĐTĐ ở mức thấp thì một số nước đang phát triển ở châu Á, tỷ lệ này lại cao hơn nhiều. Xu hướng hiện nay chỉ ra rằng > 60% số người ĐTĐ trên thế giới sẽ ở các nước châu Á. Trong đó, Trung Quốc được xem như một trong những nước có số người mắc ĐTĐ tăng nhanh nhất thế giới. Ước tính tỷ lệ ĐTĐ và RLDNG tại tất cả các nước châu Á là rất cao và dự đoán sẽ tiếp tục tăng nữa trong 2 thập kỷ tới.

Bảng 1.4: Tỷ lệ Tiền ĐTĐ ở một số nước Châu Á

Nước	Tỷ lệ (%)	Năm	Nguồn
Singapor	9,1	2011	*Diabetologia* 2011;54:767 – 75 [21]
Thái lan	13	2012	*Int J Gen Med* 2012;5:219-25 [22]
Cam pu chia	13	2005	*Lancet* 2005;366:1633-9 [23]
Bang la des	22.4	2014	*Bull World Health Org* 2014;92:204-213[24]
Nhật	14,1	2014	*Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:118-27 [25]
Trung quốc	50,1	2013	*JAMA* 2013;310: 948 – 59 [26]
Indonesia	10	2011	*Med J Indones* 2011; 20:283-94 [27]

1.1.3.2. Tại Việt Nam

Việt Nam trong những năm qua đã nhận thức được vai trò quan trọng của công tác phòng chống bệnh ĐTĐ nên đã có nhiều nghiên cứu điều tra tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ ở nhiều địa phương trong cả nước. Có thể nhận thấy rằng, theo dòng thời gian các nghiên cứu, tỷ lệ tiền ĐTĐ tăng dần.

Năm 2001, theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Kim Hưng và cộng sự trên 2.932 đối tượng tại thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ RLDNG là 2,4%, RLGMLĐ là 6,9% [28].

Năm 2002, bệnh viện Nội tiết trung ương tiến hành điều tra dịch tễ ĐTĐ trên phạm vi toàn quốc cho thấy, tỷ lệ RLDNG và RLGMLĐ toàn quốc tương ứng là 7,3% và 1,9%; tỷ lệ tương ứng tại khu vực miền núi là 7,1% và 2,2%; khu vực đồng bằng: 7,0% và 1,4%, khu vực trung du và ven biển: 8,3% và 2,4% và khu vực thành phố là 6,5% và 1,8% [29].

Năm 2004, Hoàng Kim Ước và cộng sự nghiên cứu trên 2700 người tuổi từ 30-64 tuổi tại tỉnh Kiên Giang, kết quả cho thấy tỷ lệ RLGMLĐ là 4,1% và RLDNG là 10,7% [30].

Nghiên cứu của Đỗ Thị Ngọc Diệp và cộng sự tiến hành năm 2008, trên 1456 người dân 30-69 tuổi sống tại thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ RLGMLĐ, RLDNG lần lượt là 16,4% và 10,8% [31].

Năm 2011, nghiên cứu của Phạm N.Minh và cộng sự trên 16.282 người độ tuổi 30 – 69 trong khoảng thời gian từ 2011 – 2013 tại tỉnh Thái Nguyên cho thấy tỷ lệ ĐTĐ và tiền ĐTĐ: 6.0% và 13,3% tương ứng. [32].

Năm 2012, Trần Quang Bình và cộng sự nghiên cứu 2710 người từ 40 – 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam, kết quả cho thấy, tỷ lệ RLGMLĐ đơn thuần: 8,7% (7 – 10.5); tỷ lệ RLDNG đơn thuần: 4,3% (3,2 – 5,4); tỷ lệ kết hợp RLGMLĐ và RLDNG: 1,6% (2,7 – 4,7) [33].

Năm 2012, Cao Mỹ Phượng, và cộng sự điều tra 775 đối tượng ≥ 45 tuổi tại huyện Cầu Ngang, tỉnh Trà Vinh, kết quả tỷ lệ hiện mắc tiền đái tháo đường là 19,3% (17,1% - 21,7%) [34].

Năm 2012, điều tra toàn quốc của Bệnh viện Nội tiết trung ương cho thấy tỷ lệ RLDNG: 13,7%. Tỷ lệ RLDNG tại các khu vực như sau: miền núi phía Bắc: 10,7%, đồng bằng sông Hồng: 11,2%, duyên hải miền Trung: 13%, Tây Nguyên: 10,7%, miền Đông Nam Bộ: 17,5% và đồng bằng sông Cửu Long: 13,6% [4]. Tỷ lệ RLDNG cũng gia tăng mạnh mẽ từ 7,7% năm 2002 lên 12,8% năm 2012[4].

Năm 2015, Đỗ Trung Quân báo cáo kết quả nghiên cứu trên 1054 người,độ tuổi trung bình 48.6, đến khám tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai: tỷ lệ tiền ĐTĐ: 38%, trong đó, tỷ lệ tiền ĐTĐ được chẩn đoán bằng glucose máu lúc đói: 30%, chẩn đoán bằng NPDNG: 29,5%. [35]

Như vậy, mặc dù tỷ lệ ĐTĐ và tiền ĐTĐ trong các nghiên cứu khác nhau, do đối tượng nghiên cứu cũng như áp dụng tiêu chí chẩn đoán khác nhau, tuy nhiên một điều có thể dễ dàng nhận thấy, tỷ lệ này ở Việt Nam trong những năm qua đã gia tăng nhanh chóng.Trong 10 năm qua, tỷ lệ ĐTĐ ở Việt Nam đã tăng gấp đôi, đây là con số đáng báo động, vì trên thế giới phải trải qua 15 năm, tỷ lệ ĐTĐ mới tăng gấp đôi. ĐTĐ và tiền ĐTĐ đang có chiều hướng gia tăng không chỉ theo thời gian mà còn theo mức độ phát triển kinh tế và đô thị hóa, gia tăng không chỉ ở các khu công nghiệp, thành phố mà còn cả ở vùng miền núi và trung du.

1.1.4. Các yếu tố nguy cơ của tiền đái tháo đường

Các nhà nghiên cứu vẫn chưa thực sự hiểu hết tại sao có một số người tiến triển thành ĐTĐ nhưng một số khác lại không. Tuy nhiên có một điều rõ ràng rằng, những yếu tố sau đây làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐ và các yếu tố nguy cơ của ĐTĐ cũng đồng thời là yếu tố nguy cơ của tiền ĐTĐ.

- *Béo phì*: Tỷ lệ người ĐTĐ có béo phì chiếm 52%.
- *Béo bụng*: trong một số nghiên cứu, tăng độ mỡ trung tâm, được đo bởi chỉ số eo-hông (WHR-waist-to-hip ratio) là yếu tố có độ tin cậy mạnh hơn chỉ số béo phì [36].
- *Lối sống tĩnh tại, ít vận động thể lực*: càng ít vận động thì nguy cơ ĐTĐ typ 2 càng tăng.
- *Chế độ dinh dưỡng*: chế độ ăn nhiều mỡ, ít chất xơ, ăn chế độ ăn người châu Âu, ít Magie, nhiều sô đa làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐ.
- *Yếu tố gia đình*: Tiền sử gia đình ở hàng thứ nhất mắc bệnh ĐTĐ cũng là một yếu tố dự đoán RLDNG.
- *Chủng tộc*: người Mỹ gốc Châu Á, chủng tộc da đen, người Tây Ban Nha, người da đỏcó xu hướng mắc ĐTĐ typ 2 hơn những chủng tộc khác

- *Giới tính nữ*: Một số nghiên cứu gợi ý rằng giới tính nữ là một yếu tố nguy cơ của ĐTĐ typ2.
- *ĐTĐ thai nghén*: Những người mắc ĐTĐ lúc thai nghén hoặc sinh con > 4kg có nguy cơ cao mắc ĐTĐ typ 2, khoảng 30-50% những bà mẹ có tiền sử ĐTĐ thai kỳ sẽ tiến triển thành ĐTĐ trong vòng 5-10 năm sau khi có thai.
- *Hội chứng buồng trứng đa nang*: Đối với phụ nữ, những người mắc hội chứng buồng trứng đa nang có nguy cơ cao mắc ĐTĐ typ 2.
- *Hội chứng gai đen* (Acanthosis nigricans): Hầu hết những người mắc hội chứng gai đen đều có hiện tượng đề kháng insulin (80%) và có nguy cơ cao mắc ĐTĐ typ 2. [37]
- *Các yếu tố nguy cơ khác*:

- Tuổi: nguy cơ mắc ĐTĐ typ 2 càng tăng khi tuổi càng cao, đặc biệt sau 45 tuổi
- Tăng huyết áp: theo nghiên cứu của Min-Ju Kim, những người THA có nguy cơ mắc ĐTĐ: HR 1.51 (95% CI, 1.29–1.76)[38],
- Rối loạn chuyển hóa lipid: HDL-C < 0.9 mmol/l hoặc /và Triglycerid > 2.82 mmol/l, là yếu tố nguy cơ mắc tiền ĐTĐ.
- Những yếu tố nguy cơ khác của ĐTĐ và tiền ĐTĐ bao gồm: hút thuốc lá, Stress, tình trạng kinh tế xã hội thấp kém, trình độ văn hóa thấp [39].

1.1.5. Tiến triển của tiền đái tháo đường

Theo một số nghiên cứu, quan sát diễn biến trong vòng 3-5 năm cho thấy, có khoảng 25% những người tiền ĐTĐ tiến triển thành ĐTĐ typ2, 50% vẫn giữ nguyên mức rối loạn glucose máu này và có 25% những người tiền ĐTĐ này quay trở về mức glucose máu bình thường,những người nhiều tuổi hơn, béo phì và có các yếu tố nguy cơ khác của bệnh ĐTĐ typ 2 thì sẽ có nhiều khả năng tiến triển thành ĐTĐ [40]. Hơn nữa, báo cáo này cũng cho thấy những

đối tượng có mức bài tiết insulin thấp và có đề kháng insulin nặng sẽ có nguy cơ cao hơn tiến triển thành ĐTĐ. Ngoài ra, với những quan sát dài hơn nữa, thì cho kết quả thấy rằng phần lớn những cá nhân mắc tiền ĐTĐ dường như đều tiến triển thành ĐTĐ typ 2 thực sự.Đặc biệt, những người mắc đồng thời cả RLGMLĐ và RLDNG thì nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ tăng khoảng gấp đôi so với những người chỉ mắc 1 loại.

1.1.6. Sàng lọc tiền đái tháo đường

Theo ADA [41], sàng lọc tiền ĐTĐ về cơ bản không khác gì với sàng lọc bệnh ĐTĐ typ 2. Những yếu tố nguy cơ mắc ĐTĐ đồng thời cũng là các yếu tố nguy cơ của bệnh tiền ĐTĐ, do đó, những đối tượng tham gia sàng lọc tiền ĐTĐ cũng giống như những đối tượng được khuyến cáo phải được sàng lọc ĐTĐ. Tại thời điểm hiện tại, glucose máu lúc đói và glucose máu sau 2h làm NPDNG đường uống là hai xét nghiệm được lựa chọn để xác định tình trạng tăng glucose máu. Xét nghiệm nào cũng thích hợp, mỗi loại đều có những mặt lợi và không lợi như sự thuận tiện trong việc làm xét nghiệm, giá thành xét nghiệm…những đối tượng được xác định là RLDNG thì có thể chỉ cần làm xét nghiệm glucose máu sau 2h làm NPDNG, còn những đối tượng được chẩn đoán RLGMLĐ lại được yêu cầu làm xét nghiệm glucose máu lúc sáng sớm (nhịn ăn qua đêm).Nếu bệnh nhân được áp dụng liệu pháp thay đổi lối sống thì không cần làm lại xét nghiệm nhưng những đối tượng áp dụng liệu pháp dùng metformin thì khuyến cáo phải làm cả 2 loại xét nghiệm này.

Trình tự làm xét nghiệm để chẩn đoán thích hợp nhất đó là: xét nghiệm glucose máu lúc đói trước sau đó ngày hôm sau làm xét nghiệm glucose máu sau 2 giờ NPDNG để chẩn đoán chắc chắn rằng có mắc phối hợp cả RLGMLĐ và RLDNG hay không. Xét nghiệm HbA1c được làm 6 tháng/lần

cho những đối tượng điều trị metformin và 1năm/lần cho những đối tượng chỉ áp dụng liệu pháp thay đổi lối sống[41].

1.1.7. Cơ chế bệnh sinh tiền đái tháo đường

Bệnh căn của ĐTĐ typ 2 do nhiều yếu tố gây nên. Có 2 khía cạnh sinh lý bệnh liên hệ mật thiết với nhau: đề kháng insulin và rối loạn trong sự tiết insulin. Trên người bình thường, sự tiết insulin thay đổi rất nhạy bén và nhanh chóng theo mức glucose máu. Duy trì hằng định về glucose phụ thuộc vào 3 yếu tố: sự tiết insulin, thu nạp insulin ở mô ngoại vi và ức chế sự sản cuất insulin từ ruột và gan [42].

1.1.7.1. Đề kháng insulin

Cũng giống như ĐTĐ typ 2, tiền ĐTĐ cũng được đặc trưng bởi sự suy giảm độ nhạy của insulin hay còn gọi là tăng đề kháng insulin.

Tình trạng kháng insulin có thể thấy ở hầu hết các đối tượng bị ĐTĐ typ 2 và tăng glucose máu xảy ra khi khả năng bài xuất insulin của các tế bào beta của tụy không đáp ứng thỏa đáng nhu cầu chuyển hóa. Tình trạng thiếu hụt insulin điển hình sẽ xảy ra sau một giai đoạn tăng insulin máu nhằm để bù trừ cho tình trạng kháng insulin. Giảm đáp ứng với một kích thích carbonhydrat có thể thấy ở các đối tượng bị RLDNG hoặc RLGMLĐ, nhưng trở nên nổi trội hơn khi bệnh ĐTĐ xuất hiện [43].

Trước khi bệnh ĐTĐ được khởi phát, các đối tượng có tình trạng kháng insulin thường có tăng nồng độ insulin và C-peptit để đáp ứng gia tăng nhu cầu chuyển hóa của cơ thể. Tình trạng thiếu hụt insulin tương đối so với nhu cầu được đòi hỏi để bù trừ cho tình trạng kháng insulin dẫn tới tăng glucose máu và chẩn đoán bệnh ĐTĐ typ 2. Khiếm khuyết khởi đầu trong tiết insulin là tình trạng mất phóng thích insulin pha đầu và mất dạng tiết dao động của insulin. Mối liên hệ lâm sàng của các khiếm khuyết sớm nói trên là tình trạng

tăng glucose máu sau ăn. RLDNG, được chứng tỏ bởi tăng glucose máu sau ăn nhưng glucose máu lúc đói tương đối bình thường, đã xảy ra nhiều tháng đến nhiều năm trước khi hình thành bệnh ĐTĐ typ 2. Suy giảm bài tiết insulin thêm nữa dẫn tới tình trạng ức chế không thỏa đáng sản xuất glucose của gan và được biểu hiện trên lâm sàng bằng tình trạng tăng glucose máu lúc đói. Khi hiện tượng mất bù insulin tăng lên nữa, cùng với hiện tượng glucose máu lúc đói tăng cao và phát triển thành ĐTĐ typ 2, thì sự bài tiết insulin giảm đi, thậm chí giảm nhiều [9].

Tăng glucose máu tham gia vào quá trình gây suy giảm chức năng tế bào beta và làm cho tình trạng thiếu hụt insulin tồi đi, một hiện tượng được biết dưới tên gọi “ngộ độc glucose” (glucose toxicity).

Bằng cách sử dụng nghiệm pháp ”kẹp glucose” để khảo sát tốc độ thanh thải glucose, (đo lường sự thu nạp glucose vào cơ quan đích như mô cơ và suy ra sự đề kháng insulin), người ta nhận thấy, trong giai đoạn tiền ĐTĐ, sự tăng tiết glucose từ gan không phải là yếu tố làm tăng glucose máu, mà chính là giảm thu nạp glucose (tăng đề kháng insulin).

- ***Tình trạng đề kháng insulin tại tế bào***

Insulin phát huy tác dụng sinh học ở mô đích (chủ yếu ở cơ) bằng cách gắn vào thu thể đặc hiệu trên màng tế bào. Sau đó hệ thống chuyên chở glucose sẽ được hoạt hóa và glucose sẽ được chuyên chở vào trong tế bào. Glucose sẽ được chuyển hóa qua trung gian một chuỗi men kiểm soát bởi insulin. Men quan trọng trong quá trình này là glucose synthetaza (men chính trong quá trình tổng hợp glycogen) và pyruvat dehydrogenaze (men chính trong quá trình oxy hóa glucose).

- ***Đề kháng insulin và các rối loạn chuyển hóa khác***

Nhiều nghiên cứu về dịch tễ và lâm sàng đã nhấn mạnh về sự phối hợp giữa nồng độ insulin và một số rối loạn sinh lý và chuyển hóa như THA, rối loạn lipid máu, giảm dung nạp glucose. Năm 1988 Raeven đã tập hợp các rối loạn kể trên trong hội chứng chuyển hóa (hội chứng X) và đưa ra giả thuyết các rối loạn trên đều có nền tảng chung là tình trạng kháng insulin.

1.1.7.2. Ảnh hưởng của di truyền và môi trường

Một vài nghiên cứu đã được chứng minh gen có vai trò đối với tình trạng đề kháng insulin [44]. Hiện tượng mất bù tế bào beta có thể do di truyền [45] cũng có thể do mắc phải [46].

Tuy nhiên, cùng với nhiều quá trình sinh học, đã có sự khác biệt về yếu tố dưới gen giữa các quần thể [47, 48]. Ở những người gầy bị ĐTĐ typ 2, tế bào beta giảm tiết insulin có thể là nguyên nhân chính gây nên RLDNG. Tuy nhiên, gần đây, hiện tượng đột biến ở gen glucokinase được xem là nền tảng cho loại ĐTĐ di truyền trên nhiễm sắc thể, được gọi là ĐTĐ khởi phát ở người trẻ tuổi (MODY). Glucokinase được coi như là thụ thể glucose của tế bào beta; sự đột biến gen dẫn đến giảm sự bài tiết insulin.

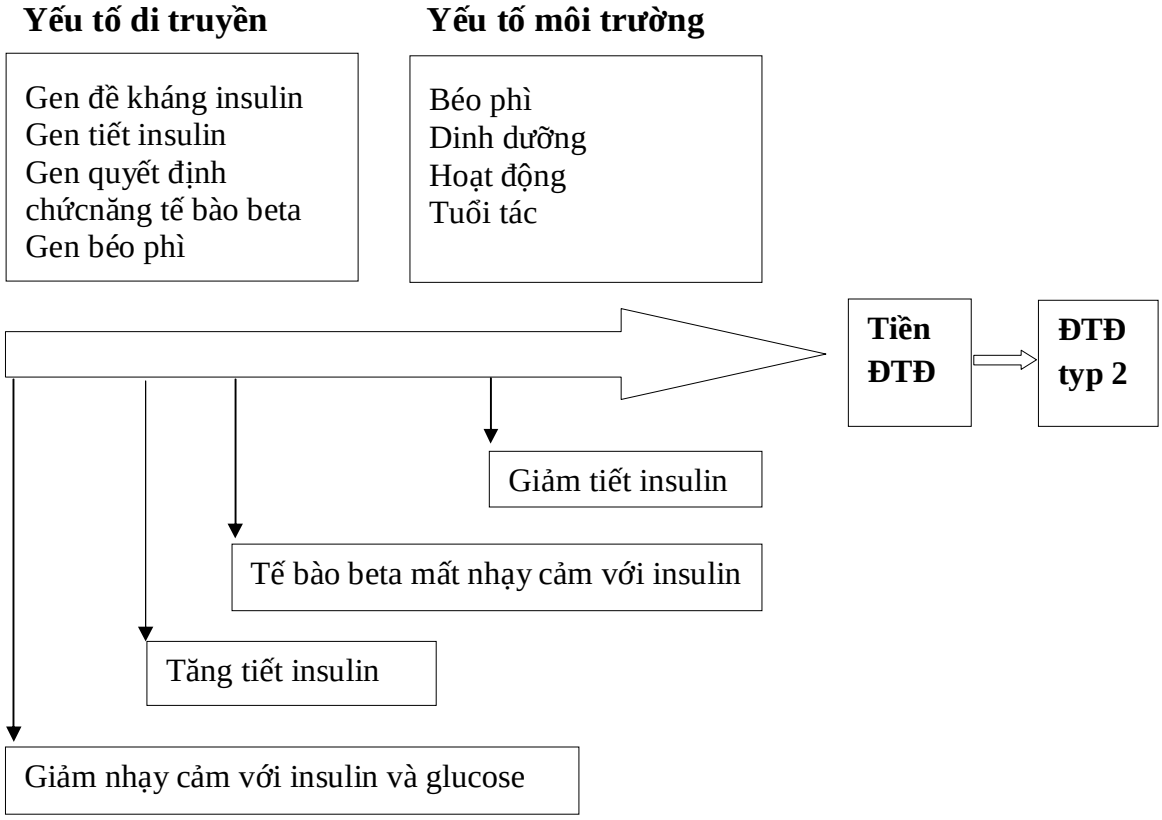
Ngòai ra, tỷ lệ bệnh ĐTĐ typ 2 thay đổi tùy theo vùng trên thế giới và trong cùng một quốc gia. Tuy nhiên sự gia tăng tỷ lệ ĐTĐ typ 2 được nhận thấy rõ nhất ở các cộng đồng dân cư sang sống ở một nước kinh tế phát triển hơn so với bản địa.

1.1.7.3. Các nguyên nhân khác

- Béo phì và thiếu vận động là hai yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tỷ lệ cao của bệnh ĐTĐ typ 2 ở dân thành thị và dân nhập cư vào các nước phát triển. Béo phì vùng bụng liên hệ mật thiết đến tình trạng đề kháng insulin và ĐTĐ typ 2, nhất là trên các đối tượng có người trực hệ gần trong gia đình mắc ĐTĐ typ 2.

- Ăn nhiều mỡ, nhất là mỡ bão hòa của động vật cũng góp phần làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐ typ2.

Rõ ràng là có nhiều yếu tố nguy cơ tác động qua lại lẫn nhau thông qua cơ chế sinh lý bệnh dẫn đến RLDNG và ĐTĐ typ 2. (hình 1.1)



Hình 1.1: Diễn biến bệnh sinh của tiền ĐTĐ – ĐTĐ [40]

Cơ chế bệnh sinh diễn biến trong nhiều năm. Rối loạn được phát hiện sớm nhất là đề kháng insulin. Lúc đầu có sự tăng tiết insulin để bù trừ cho tình trạng đề kháng insulin. Dần dần tế bào β mất nhạy cảm với sự kích thích của glucose và sự tiết insulin giảm, đưa đến tình trạng RLDNG và sau đó là ĐTĐ typ 2 trên lâm sàng.Cả tình trạng đề kháng insulin và suy chức năng tế bào beta đều đã được lập trìnhtrước do di truyền và đồng thời cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường như tình trạng dinh dưỡng, hoạt động và tuổi tác.

Cho dù cơ chế sinh lý bệnh của bệnh ĐTĐ typ 2 như thế nào thì có một điều rõ ràng rằng, béo phì và giảm hoạt động thể lực, thêm vào với các yếu tố nguy cơ khác, đã có mối liên quan với nguy cơ ĐTĐ typ 2 và RLDNG. Do đó, câu hỏi được đưa ra trong nghiên cứu này là liệu nguy cơ này có thể được đảo ngược thông qua quá trình can thiệp hay không? Những thuốc có thể cải thiện được quá trình sinh lý bệnh của ĐTĐ, như tình trạng đề kháng insulin hay giảm bài tiết insulin, có thể ngăn chặn quá trình tiến triển từ tiền ĐTĐ thành ĐTĐ hay không?

1.2. DỰ PHÒNG TIÊN PHÁT BỆNH ĐTĐ TYP 2 (PHÒNG BỆNH CẤP 1)

Số lượng người mắc ĐTĐ đang gia tăng nhanh trên toàn thế giới đã ủng hộ tích cực cho nỗ lực phòng ngừa bệnh ĐTĐ xảy ra, với hy vọng làm giảm tỷ lệ mắc bệnh cũng như tỷ lệ tử vong do ĐTĐ. Thậm chí ngay cả khi không có những bằng chứng trực tiếp trong việc phòng ngừa các biến chứng lâu dài của ĐTĐ thì các hiệp hội về ĐTĐ vẫn tin tưởng rằng, về mặt nguyên tắc, việc can thiệp sớm được chứng minh dựa trên các mục tiêu sau: làm chậm sự khởi phát của bệnh ĐTĐ và trì hoãn viêc phải điều trị bệnh ĐTĐ (mà thường việc điều trị này rất phức tạp), bảo tồn chức năng tế bào beta và ngoài ra có thể làm chậm lại hoặc phòng ngừa biến chứng mạch máu.

1.2.1. Các biện pháp dự phòng tiên phát đái tháo đường typ 2

1.2.1.1. Thay đổi lối sống.

Mối liên quan giữa việc lối sống bị thay đổi, béo phì với RLDNG và ĐTĐ và với tiến triển từ RLDNG tới ĐTĐ đã gợi ý rằng việc can thiệp nhằm cải thiện các yếu tố nguy cơ này có thể làm giảm việc tiến triển của ĐTĐ typ 2. Can thiệp thay đổi hành vi lối sống bao gồm giảm cân nặng (5-10% trọng lượng

cơ thể), thay đổi chế độ ăn, thường là dưới hình thức hạn chế calo và chất béo, tăng tiêu thụ các loại rau củ, chất xơ, và tăng cường các bài tập thể dục hay hoạt động thể lực ở mức độ vừa (30 phút/ngày) được áp dụng cho các bệnh nhân mắc RLGMLĐ hoặc RLDNG. Liệu pháp này đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu làm cải thiện glucose máu ở những người ĐTĐ typ2 [49].

1.2.1.2. Phẫu thuật giảm cân.

Bên cạnh việc can thiệp bằng thay đổi lối sống và điều trị bằng thuốc thì biện pháp phẫu thuật giảm cân cho những người béo phì, đồng thời có kèm theo nhiều yếu tố nguy cơ cũng được xem xét đến như là một phương pháp hiệu quả để phòng ngừa bệnh ĐTĐ cho những đối tượng này. Hiệu quả của phẫu thuật trong phòng bệnh ĐTĐ typ 2 đã được khẳng định trong một số nghiên cứu, như nghiên cứu SOS (Swedish Obese Subjects) [50]. Tuy nhiên, các thành viên trong hội đồng về nội tiết của Mỹ trong chương trình phòng chống bệnh ĐTĐ (The American College of Endocrinology – ACE) không cho rằng đây là phương pháp thích hợp cho mọi đối tượng tiền ĐTĐ [51].

1.2.1.3. Điều trị bằng thuốc

Mặc dù hiệu quả dự phòng ĐTĐ typ 2 bằng biện pháp thay đổi lối sống đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu, nhưng bên cạnh đó còn có nhiều trường hợp không đạt kết quả như mong đợi. Do đó các khuyến cáo đã chỉ ra việc can thiệp bằng thuốc có thể thích hợp với những bệnh nhân thất bại khi áp dụng thay đổi lối sống trong vòng 3 – 6 tháng. Tuy nhiên cần đánh giá cẩn thận các nguy cơ và lợi ích của mỗi một loại thuốc cho từng bệnh nhân trước khi bắt đầu dùng thuốc [52],

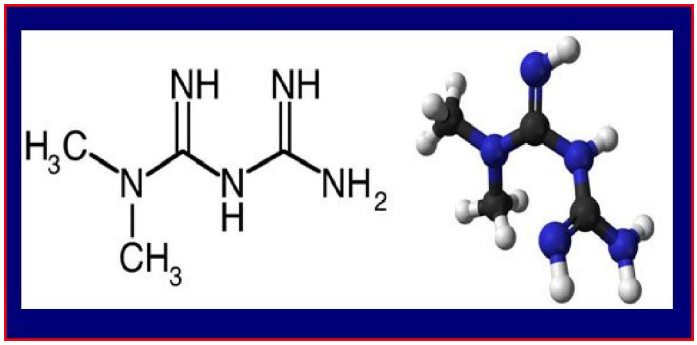
Cho đến nay, đã có nhiều thuốc thuộc các nhóm thuốc khác nhau được đưa vào nghiên cứu và cũng đã đem lại kết quả rất khả quan, một trong số đó là metformin.

Cấu trúc hóa học-dược động học của Metformin

Cấu trúc hóa học của Metformin

Metformin thuộc nhóm biguanide, là thuốc có dẫn xuất từ loài cây họ đậu Galega oficinalis, còn được biết dưới một số tên khác cây cửu lý hương, cây tử đinh lăng… [53]

2 phân tử guanide liên kết với nhau được gọi là Biguanide, đó là tên do Rathke đặt cho vào năm 1879 khi ông thu được một hợp chất sau phản ứng cô đặc của thiurea và phosphorus trichloride với guanidine.



Hình 1.2: Công thức hóa học của Metformin

Metformin là chất bột tinh thể màu trắng có khả năng hút ẩm, và có vị đắng. Công thức hóa học 1,1 dim ethyl-biguanide hydrochloride với dạng hoạt động và dạng sử dụng giống như các biguanide khác. Những phân tử nhỏ này tan trong nước và trong cồn 95%, nói một cách khác trên thực tế nó không tan trong ether và chloroform.

Cơ chế tác dụng [54]

Metformin chỉ hoạt động có hiệu quả khi có mặt insulin, làm hạ glucose máu lúc đói và sau khi ăn. Metformin không kích thích tiết insulin, và vì thế không gây hạ glucose máu ở người không mắc bệnh ĐTĐ.

Metformin hoạt động qua 3 cơ chế:

- Giảm sự tạo thành glucose ở gan bằng cách ức chế tân tạo glucose và phân hủy glycogen.
- Trong cơ, metformin làm gia tăng sự nhạy cảm của insulin, cải thiện việc hấp thụ và sử dụng glucose ở ngoại biên.
- Làm chậm hấp thu glucose ở ruột.

Metformin kích thích sự tổng hợp glycogen ở tế bào bằng cách tác động lên glycogen synthase. Metformin gia tăng khả năng vận chuyển của các loại vận chuyển glucose màng (GLUT).Ở người, ngoài tác dụng điều trị ĐTĐ, metformin còn tạo thuận lợi cho sự chuyển hóa lipid: giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, triglycerid.

Cơ chế hoạt động ở mức phân tử của metformin chưa được bết đầy đủ. Metformin được biết đến là hoạt động thông qua các protein Peutz-Jeghers, LKB1 để kiểm soát AMPK (AMP-activated protein kinase) [55].

Dược động học [56]

- *Hấp thu:* Sau khi uống thuốc, nồng độ tối đa đạt được trong khoảng 2,5 giờ, tỷ lệ không hấp thu được tìm thấy ở phân là 20-30%. Sinh khả dụng tuyệt đối của liều 500 hoặc 850 mg ở người khỏe mạnh xấp xỉ 50-60%.
- *Phân bố:* Liên kết với protein huyết tương không đáng kể, metformin phân chia vào trong hồng cầu, tế bào hồng cầu gần như đại diện cho ngăn phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình từ 63-276 l (Vd).
- *Chuyển hóa:* Metformin không bị chuyển hóa ở gan, không bài tiết qua mật và không bị chuyển hoá ở người.

- *Đào thải*: Metformin thải nhanh chóng qua đường thận dưới dạng không chuyển hóa. Thời gian bán thải khoảng 6,5 giờ, thời gian này sẽ bị kéo dài hơn ở những bệnh nhân có tổn thương chức năng thận.

Chống chỉ định [57]

- Quá mẫn với metformin và các thành phần của thuốc
- Tiền hôn mê đái tháo đường
- Bệnh cấp hoặc mạn tính gây thiếu oxy tế bào: suy hô hấp, suy tim mất bù, nhồi máu cơ tim gần đây...
- Các tình trạng cấp cứu có khả năng ảnh hưởng đến chức năng thận: mất nước, nhiễm trùng cấp tính, sốc, dùng thuốc cản quang có iod đường tĩnh mạch.
- Suy chức năng gan, ngiện rượu.
- Tình trạng rối loạn thăng bằng kiềm toan cấp tính: nhiễm toan lactic, nhiễm toan ceton do ĐTĐ.
- Suy thận nặng: mức lọc cầu thận < 30ml/phút.

Tác dụng không mong muốn [57]

- Tác dụng không mong muốn hay gặp của metformin là triệu chứng về đường tiêu hóa. Khoảng 30% trường hợp có triệu chứng: buồn nôn, nôn, có vị kim loại trong miệng, chướng bụng, đầy hơi, chán ăn. Những triệu chứng này thường kéo dài, tự hết và có thể phòng ngừa bằng cách tăng liều dần.
- Một số tác dụng không mong muốn ít gặp khác: mẩn đó ngoài da, ngứa, rối loạn chức năng gan, giảm lượng vitamin B12, nhiễm acid lactic.

1.2.2.Khuyến cáo về điều trị tiền đái tháo đường của các hiệp hội đái tháo đường trong nước và trên thế giới

1.2.2.1. Hướng dẫn điều trị tiền đái tháo đường của Việt Nam

Theo quy trình chẩn đoán và điều trị 2017 của Bộ y tế [58]:

- Chẩn đoán tiền ĐTĐ cũng thống nhất với tiêu chuẩn chẩn đoán của ADA: glucose máu lúc đói: 5,6 – 6,9 mmol/l hoặc glucose máu 2h sau NPDNG: 7,8 – 11 mmol/l hoặc HbA1c: 5,7 – 6,4%
- Điều trị các trường hợp tiền đái tháo đường:
    - Theo dõi định kỳ glucose máu hàng năm
    - Giáo dục về điều chỉnh lối sống

1.2.2.2.Khuyến cáo của Liên đoàn đái tháo đường quốc tế (IDF) 2017

- Dự phòng ĐTĐ typ 2 ở những người tiền ĐTĐ nên tập trung vào phương pháp thay đổi lối sống nhằm đạt được mục tiêu giảm 5 – 7% cân nặng và tăng hoạt động thể lực.
- Cần thành lập nhóm những người làm công tác chăm sóc ban đầu bao gồm những nhân viên đã qua đào tạo và xây dựng một chương trình dự phòng ĐTĐ một cách bài bản.
- Thuốc metformin và acarbose có thể được cân nhắc điều trị cho những người đã áp dụng phương pháp thay đổi lối sống nhưng không đạt mục tiêu [59].

1.2.2.3. Khuyến cáo của Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA 2012)

Dựa trên các kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng và các nguy cơ đã biết của quá trình tiến triển từ tiền ĐTĐ thành ĐTĐ, ADA 2012 đã đưa ra kết luận rằng những người có RLDNG lúc đói và/hoặc sau ăn (tiền ĐTĐ) nên được tư vấn thay đổi lối sống.

Về vấn đề liệu pháp điều trị bằng thuốc để phòng ngừa ĐTĐ, dựa trên các kết quả nghiên cứu, ADA từ năm 2012 đã khuyến cáo rằng, metformin nên là thuốc duy nhất được xem xét sử dụng để phòng bệnh ĐTĐ. Tuy nhiên, trong nghiên cứu DPP, metformin cho thấy hiệu quả vượt trội ở nhóm người < 60 tuổi và nhóm có BMI ≥ 35kg/m^2, do đó, ADA cũng nhấn mạnh thêm,

metformin cũng chỉ nên giới hạn cho một số đối tượng nhất định. Những người có một trong các yếu tố nguy cơ cao mắc bệnh ĐTĐ cần được xem xét kê đơn: tiền sử gia đình có người mắc ĐTĐ typ 2, tăng triglycerid, giảm HDL-C và tăng huyết áp, kết hợp cả RLGMLĐ và RLDNG [10].

Còn với các thuốc khác không được hội đồng xem xét vì các lý do về giá cả, tác dụng không mong muốn và không có những nghiên cứu đủ mạnh.
Có thể tóm tắt trong bảng 1.5 như sau:

Bảng 1.5. Phân tầng yếu tố nguy cơ và chiến lược kiểm soát tiền ĐTĐ [60]

Yếu tố nguy cơ và điều trị	**Nguy cơ thấp**	**Nguy cơ trung bình**	**Nguy cơ cao**
HbA1c	5,7 – 7,8	5,8 – 6,1	6,2 – 6,49
Phân tầng nguy cơ	ü	ü	ü
Thay đổi lối sống (liệu trình 16 tuần)	ü	ü	ü
Hoạt động thể lực ít nhất 150 phút/ tuần	ü	ü	ü
Giảm 7% cân nặng nếu BMI ≥ 25 kg/m^2	ü	ü	ü
Mục tiêu HbA1c < 5.7%		ü	ü
Điều trị metformin *			ü
Phẫu thuật giảm cân[¥]			ü

**Điều trị metfomin có thể cân nhắc cho những bệnh nhân có nguy cơ thấp và trung bình nhưng không giảm cân sau 16 tuần điều trị thay đổi lối sống. Những thuốc khác có thể có một số những tác dụng có hại và tại thời điểm này vẫn chưa được phép sử dụng.*

¥ *Phẫu thuật giảm cân cho những trường hợp BMI ≥ 40 kg/m^2 không có yếu tố nguy cơ hoặcBMI ≥ 35 kg/m^2 có thêm 1 hoặc nhiều hơn các yếu tố nguy cơ làmtăng mức độ béo phì hoặc không giảm cân sau điều trị bằng liệu pháp thay đổi lối sống hoặc metformin.*

1.2.2.4. Khuyến cáo của hội đái tháo đường Singapor

- Khuyến cáo áp dụng can thiệp thay đổi lối sống một cách tích cực hơn để đạt được hoặc duy trì BMI < 23 đối với mọi trường hợp tiền ĐTĐ.
- Xây dụng một chương trình can thiệp thay đổi lối sống phù hợp cho từng đối tượng bao gồm: chế độ ăn khỏe mạnh, tăng cường hoạt động thể lực.
- Cân nhắc điều trị metfomin cho những trường hợp tiền ĐTĐ có BMI ≥ 23 nếu: tình trạng glucose máu càng xấu đi mặc dù đã áp dụng can thiệp thay đổi lối sống hoặc những người không có khả năng thực hành liệu pháp thay đổi lối sống vì những lý do về sức khỏe.
- Metfomin khởi đầu điều trị với liều 250 mg 2 lần/ngày sau đó từ từ tăng dần có thể đến mức 850 mg 2 lần/ngày. Dùng metformin với thức ăn để làm giảm các triệu chứng buồn nôn và tiêu chảy. Acarbose có thể được xem xét cho những trường hợp không dung nạp metfomin [61].

Như vậy, các khuyến cáo của các hiệp hội ĐTĐ đều cho thấy, để dự phòng ĐTĐ typ 2, bên cạnh vấn đề cốt lõi là thay đổi lối sống thì điều trị thuốc cũng đã được các chuyên gia đề cập đến và metformin là thuốc được các hiệp hội ĐTĐ trên thế giới khuyến cáo kê đơn đầu tay cho các trường hợp tiền ĐTĐ có yếu tố nguy cơ cao vì các bằng chứng lợi ích từ nhiều thử nghiệm lâm sàng uy tín.

1.3. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

1.3.1. Các nghiên cứu can thiệp bằng thay đổi lối sống

1.3.1.1. Các nghiên cứu trên thế giới

Nghiên cứu Malmö (Thụy Điển)

Một trong những nghiên cứu sớm nhất về can thiệp thay đổi lối sống để phòng ngừa ĐTĐ typ 2, tại Malmö, Thụy Điển. Kết quả cho thấy tại thời điểm 6 năm theo dõi, tỷ lệ mắc ĐTĐ typ 2 cũng như mức dung nạp glucose máu giảm ở nhóm thay đổi lối sống giảm hơn so với nhóm vẫn giữ sinh hoạt bình thường, tỷ lệ tiến triển từ tiền ĐTĐ thành ĐTĐ giảm khoảng 50% (10.6% so sánh 21.4%) [62].

Nghiên cứu phòng chống ĐTĐ Phần Lan – Finnish Diabetes Prevention Study.

Nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đầu tiên để xem xét một cách đặc biệt hiệu quả của can thiệp thay đổi lối sống trong phòng ngừa ĐTĐ typ 2. Nghiên cứu này đã tiến hành ngẫu nhiên trên 522 người thừa cân/béo phì có RLDNG, được chia thành nhóm can thiệp thay đổi lối sống và nhóm chứng. Tại thời điểm 3,2 năm sau, tỷ lệ ĐTĐ ở nhóm can thiệp giảm hơn 50% so với nhóm chứng [6, 63].

Nghiên cứu Da Qing (Trung Quốc)

Đây là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, xem xét hiệu quả của can thiệp chế độ ăn và tập thể dục ở 577 người trên 25 tuổi có RLDNG trong 6 năm [5]. Kết quả cho thấy, khi xem xét tác động làm giảm nguy cơ mắc ĐTĐ giữa các nhóm, thì nhóm chỉ can thiệp chế độ ăn làm giảm 31%, trong khi chỉ can thiệp bằng tập thể dục làm giảm 46%. Tuy nhiên, ở nhóm có kết hợp cả chế độ ăn và tập thể dục chỉ giảm 42% nguy cơ mắc ĐTĐ typ 2. Hiệu quả giảm tỷ lệ mắc ĐTĐ này cũng xảy ra không phải chỉ ở nhóm người béo phì mà còn xuất hiện cả khi so sánh giữa những người có BMI < 25 kg/m^2.

Một số nghiên cứu khác tiến hành trong thời gian ngắn hơn nhưng cũng đã đưa ra những kết luận tương tự: nghiên cứu của Nhật Bản [64], nghiên cứu của Australia [65], nghiên cứu của New Zealand [66].

1.3.1.2. Nghiên cứu tại Việt Nam

Tại Việt Nam cho đến nay, chỉ có một số ít các nghiên cứu về can thiệp dự phòng ĐTĐ.

Năm 2002, Nguyễn Vinh Quang và cộng sự tiến hành nghiên cứu can thiệp phòng chống bệnh ĐTĐ (tư vấn dinh dưỡng và tập luyện) ở gần 600 người tuổi từ 30-64 có glucose máu lúc đói bình thường hoặc có RLGMLĐ, tại hai tỉnh Thái Bình và Nam Định. Kết quả nghiên cứu sau 18 tháng cho thấy, tỷ lệ mắc ĐTĐ và RLDNG ở nhóm chứng là 2,2% và 27,2% còn ở nhóm can thiệp là 0,9% và 20,5%. Bằng cách can thiệp thay đổi lối sống đã làm giảm 60% nguy cơ mắc ĐTĐ ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng nhưng không có ý nghĩa thống kê (p=0,182) [67].

Cao Mỹ Phượng, năm 2011 đã tiến hành nghiên cứu trên cộng đồng ở huyện Cầu Ngang, tỉnh Trà Vinh. Kết quả sau 12 tháng cho thấy, tỷ lệ tiền ĐTĐ của nhóm can thiệp thấp hơn thời điểm trước can thiệp và thấp hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Hiệu lực bảo vệ của chương trình can thiệp đối với tiền ĐTĐ là 20,7% [34].

Một kết quả khả quan nữa đến từ nghiên cứu của Nguyễn Văn Lành tiến hành năm 2014 tại tỉnh Hậu Giang, đánh giá hiệu quả của can thiệp lối sống trên người Khơme. Kết quả cho tháy: giảm tỷ lệ hiện mắc đái tháo đường của nhóm can thiệp (12,3% giảm xuống 9,9%), so nhóm chứng, hiệu quả can thiệp là 13,1%; giảm tỷ lệ hiện mắc tiền đái tháo đường của nhóm can thiệp (22,3% giảm xuống 12,5%), so nhóm chứng, hiệu quả can thiệp là 38,4% [68].

Như vậy, cùng với các nghiên cứu ở nước ngoài, các nghiên cứu can thiệp tại Việt Nam trên nhiều nhóm đối tượng khác nhau cũng cho thấy can thiệp bằng biện pháp thay đổi lối sống có hiệu quả tốt trong việc phòng bệnh ĐTĐ typ 2 ở những đối tượng nguy cơ cao.

1.3.2. Các nghiên cứu can thiệp bằng thuốc

1.3.2.1. Các nghiên cứu trên thế giới

Ø Nhóm thuốc ức chế alpha-glucosidase:

Có 2 thuốc trong nhóm này đã từng đưa vào nghiên cứu đó là acarbose và voglibose.

Acarbose – Thử nghiệm STOP - NIDDM (Study to Prevent NIDDM)

Thử nghiệm STOP – NIDDM là một thử nghiệm quốc tế, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, đa trung tâm, được tiến hành trên 1368 bệnh nhân RLDNG, có BMI 25- 40 kg/m^2, thời gian theo dõi trung bình 3.3 năm. Kết quả nghiên cứu cho thấy, điều trị bằng acarbose đã làm giảm 25% nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ so với nhóm chứng (HR 0.75, 95% CI 0.63-0.90, p =0.0015). Hơn nữa tỷ lệ những người RLDNG chuyển về mức glucose máu bình thường tăng lên đáng kể so với nhóm chứng ($p < 0.0001$).

Ø Nhóm thuốc Thiazolidinediones - TZDs

Có 3 thuốc thuộc nhóm TZDs đã từng được đưa vào nghiên cứu trong các thử nghiệm phòng bệnh ĐTĐ typ 2, đó là troliglitazone, pioglitazone và rosiglitazone.

Nghiên cứu DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication)

Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng DREAM[69], đánh giá tác dụng của rosiglitazone trong việc phòng bệnh ĐTĐ typ 2 ở những người có nguy cơ cao mắc ĐTĐ typ 2. Nghiên cứu được tiến hành trên 5269 người tiền ĐTĐ có

độ tuổi > 30 tại 21 quốc gia. Kết quả cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân tiến triển thành ĐTĐ typ 2 ở nhóm dùng rosiglitazone là 11,6% so với nhóm placebo 26%, p < 0,0001; tỷ lệ bệnh nhân chuyển về mức glucose máu bình thường ở 2 nhóm tương ứng là 38,6% và 20,5%, p < 0.0001.

Nghiên cứu TRIPOD (Troliglitazon in Prevention of Diabetes)

Nghiên cứu mù đôi TRIPOD được tiến hành trên 266 những phụ nữ gốc Tây Ban Nha có tiền sử ĐTĐ thai kỳ. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ ĐTĐ hàng năm ở nhóm troliglitazon và nhóm chứng tương ứng là 5.4% và 12%. [70].

Ngoài ra, nghiên cứu PIPOD **(**Pioglitazone In Prevention Of Diabetes) cũng cho kết quả tương tự.

Ø Thuốc đồng vận GLP1 (glucagons – like peptid 1): Exenatide

Nghiên cứu theo dõi 24 tuần đánh giá hiệu quả của Exenatide kết hợp với thay đổi lối sống được tiến hành trên 152 bệnh nhân béo phì không ĐTĐ. Kết quả cho thấy trong số những người mắc RLDNG và RLGMLĐ tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, thì khi kết thúc nghiên cứu, 77% đối tượng thuộc nhóm Exenatide so với 56% đối tượng ở nhóm giả dược đã có glucose máu về mức bình thường. [71].

Ø Nhóm thuốc ức chế DPP-4

Bằng chứng đầu tiên về hiệu quả của thuốc ức chế DPP-4 trên quần thể người tiền ĐTĐ đó là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi kéo dài 12 tuần, chia nhóm song song, trên 179 đối tượng RLDNG, so sánh 1 nhóm dùng vidagliptin (Galvus) 50 mg, 2 lần/ngày và một nhóm dùng giả dược. Kết quả cho thấy, chỉ số glucose máu sau ăn giảm 32%[72].

Ngoài vidagliptin, sitagliptin (Januvia) cũng được ghi nhận trong một báo cáo là có hiệu quả trong việc làm chậm tiến triển ĐTĐ typ 2 [73].

Ø Insulin

Insulin duy nhất cho đến nay được đưa vào nghiên cứu trên những người tiền ĐTĐ đó là insulin glargine (Lantus). Trong thử nghiệm đa trung tâm ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), khi tiến hành nghiên cứu về thuốc điều trị ĐTĐ(Lantus)ở 12.537 đối tượng đều có RLGMLĐ, RLDNG hoặc ĐTĐ typ 2 [74], độ tuổi trung bình 64.5, tại Canada với thời gian theo dõi trung bình 6,2 năm,các nhà nghiên cứu đồng thời cũng đã nhận thấy vai trò của Lantus trong việc làm chậm quá trình tiến triển thành ĐTĐ ở những đối tượng tiền ĐTĐ, (OR 0.72; 95% CI, 0.58 to 0.91; *p*=0.006).

Ø Thuốc điều trị giảm cân

Một số nghiên cứu đã cho thấy, các thuốc điều trị giảm cân không chỉ có tác dụng giảm cân nặng đơn thuần mà còn có tác dụng ngăn ngừa tiến triển thành ĐTĐ ở những người béo phì có RLDNG.

Orlistat

Có 3 nghiên cứu cho thấy orlistat làm giảm tỷ lệ chuyển từ RLGMLĐ/ RLDNG thành ĐTĐ typ 2. Một trong số những nghiên cứu này, đó là nghiên cứu XENDOS (XENical in the prevention of diabetes in obese subjects), nghiên cứu tiến cứu, mù đôi theo dõi trong 4 năm trên 3305 người béo phì có BMI $\geq$ 30kg/m^2. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ công dồn ĐTĐ ở nhóm dùng giả dược: 10.9%, trong khi ở nhóm dùng orlistat: 6,2%; như vậy tương ứng với giảm 37,3% nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ (p = 0.0032) [75].

Ø Metformin

Có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của metformin đối với chuyển hóa trên nhiều đối tượng khác nhau [76-80], tuy nhiên chỉ có một vài nghiên cứu đánh giá trực tiếp ảnh hưởng của thuốc này đối với chuyển hóa glucose ở người tiền ĐTĐ [81, 82]

Nghiên cứu của Li và cộng sự

Năm 1992 tại Bắc Kinh, Li và cộng sự tiến hành nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng trên 70 người độ tuổi từ 30 – 60, có RLDNG (theo tiêu chuẩn của TCYTTG 1985). Các đối tượng đủ tiêu chuẩn được chia làm 2 nhóm, một nhóm dùng metformin 250 mg 3 lần /ngày và một nhóm dùng giả dược, theo dõi trong 12 tháng. Kết quả thu được cho thấy metfomin có tác dụng làm chậm quá trình tiến triển thành ĐTĐ: ở nhóm điều trị bằng metformin có 28 người (84%) chuyển về mức glucose máu bình thường so với 19 người (51,4%) ở nhóm dùng giả dược; hơn nữa, có 6 người (16,2%) ở nhóm dùng giả dược và 1 người (3,0%) ở nhóm metformin chuyển thành ĐTĐ typ 2 [81].

Nghiên cứu DPP (The Diabetes Prevention Program Research Group)

Một nghiên cứu không thể không đề cập đến đó là nghiên cứu của nhóm chương trình phòng bệnh ĐTĐ Hoa Kỳ, một trong những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên lớn nhất cho đến nay [7]. Mục tiêu của nghiên cứu này để đánh giá hiệu quả của metformin trong việc ngăn ngừa bệnh ĐTĐ typ 2 ở những người có nguy cơ cao. Nghiên cứu được tiến hành trên 3234 người Mỹ ≥25 tuổi, BMI ≥ 24 (hoặc ≥ 22 đối với người gốc Châu Á), có glucose máu lúc đói từ 5,3 – 6,9 mmol/l và glucose máu sau NPDNG từ 7,8 – 11 mmol/l. Không giống như hầu hết các nghiên cứu trước đó, nghiên cứu thuần tập này tiến hành hết sức rộng rãi và bao gồm một tỷ lệ lớn nữ giới (68%) và những chủng tộc thiểu số (45%).

Các đối tượng tham gia nghiên cứu được chia làm 3 nhóm: nhóm can thiệp thay đổi lối sống tích cực, nhóm can thiệp bằng Metformin 850 mg 2 lần/ngày(để bệnh nhân giảm các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa, trong tháng đầu tiên, các đối tượng sẽ được dùng liều 850mg/ngày sau đó

tăng lên 1700mg/ngày chia 2 lần) và 1 nhóm can thiệp thay đổi lối sống kết hợp dùng giả dược. Tất cả đều được theo dõi và kiểm soát chế độ sinh hoạt hết sức nghiêm ngặt bởi các chuyên gia y tế trong thời gian trung bình 2,8 năm.

Kết quả của nghiên cứu được công bố năm 2002 cho thấy, tỷ lệ ĐTĐ ở nhóm chứng, nhóm điều trị can thiệp bằng thay đổi lối sống và nhóm điều trị bằng metformin lần lượt là 11, 4,8 và 7,8/100 ca/năm. Tỷ lệ cộng dồn ĐTĐ sau 3 năm ở các nhóm chứng, nhóm điều trị can thiệp bằng thay đổi lối sống và nhóm điều trị bằng metformin lần lượt là 28,9%, 14,4% và 21,7%.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, cả 2 phương pháp can thiệp, thay đổi lối sống và dùng metformin đều có ảnh hưởng tích cực đến việc phòng bệnh ĐTĐ typ 2 và có phục hồi về mức dung nạp glucose bình thường, Tuy nhiên, liệu pháp thay đổi lối sống có hiệu quả hơn trong phòng ngừa ĐTĐ typ 2, đặc biệt ở những người cao tuổi, can thiệp bằng điều trị metformin đã làm giảm nguy cơ mắc ĐTĐ 31% (CI 95%; 17% - 43%) trong khi can thiệp bằng lối sống làm giảm 58% (CI 95%; 48% - 66%). Ngoài ra, số người có glucose máu trở về mức bình thường ở nhóm can thiệp cũng cao hơn nhóm chứng theo từng năm.

Đặc biệt hơn, các đối tượng trong nghiên cứu này lại được tiếp tục tham gia nghiên cứu, và báo cáo kết quả nghiên cứu tại thời điểm 10 năm; kết quả cho thấy, so với nhóm chứng thì nhóm điều trị bằng metformin đã làm giảm nguy cơ mắc ĐTĐ 18%. Như vậy, với điều trị bằng metformin thì hiệu quả phòng ngừa hay làm chậm quá trình triển triển thành ĐTĐ typ 2 ở những người tiền ĐTĐ có thể kéo dài ít nhất là 10 năm [83].

Một báo cáo gần đây có liên quan đến chương trình này, kết luận rằng tăng hoạt động thể lực sẽ giúp giảm cân một cách bền vững và làm giảm các nguy cơ ĐTĐ một cách độc lập trong số những người không giảm cân. Mặc dù,

mục tiêu lúc đầu đưa ra của chương trình này không nhằm khảo sát hội chứng chuyển hóa, nhưng báo cáo của chương trình này cho thấy sự can thiệp thay đổi lối sống cũng cải thiện các chỉ số lipid của hội chứng chuyển hóa và làm giảm tỷ lệ THA.

Nghiên cứu IDPP (The Indian Diabetes Prevention Programme)

Sau khi có kết quả của các nghiên cứu DPP, DPS, các chuyên gia y tế của Ấn Độ muốn tìm hiểu kỹ hơn về vai trò của can thiệp đối với dự phòng ĐTĐ typ 2 trên đối tượng người Ấn độ gốc châu Á mắc RLDNG, xem xét hiệu quả này đối với quần thể gầy hơn, trẻ tuổi hơn và có mức đề kháng insulin cao hơn có khác gì so với hiệu quả trên quần thể người Mỹ và châu Âu thừa cân, béo phì. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng được tiến hành tại cộng đồng vào năm 2001 nằm trong chương trình phòng bệnh ĐTĐ của Ấn Độ ra đời, nghiên cứu IDPP [82].

Đối tượng của nghiên cứu này là những người RLDNG. Sau khi sàng lọc 11.001 người tại cộng đồng (tầng lớp trung lưu), 531 người trong độ tuổi từ 35 – 55, có RLDNG theo thiêu chuẩn của TCYTTG (glucose máu lúc đói < 7 mmol/l và glucose máu sau NPDNG từ 7,8 – 11 mmol/) được tuyển chọnchia ngẫu nhiên vào 4 nhóm: nhóm chứng, nhóm can thiệp thay đổi lối sống, nhóm điều trị bằng metformin 250 mg 2 lần/ngày và nhóm dùng kết hợp cả can thiệp thay đổi lối sống và điều trị bằng metformin.

Kết quả theo dõi sau 3 năm cho thấy nguy cơ mắc ĐTĐ đã giảm đáng kể ở cả 3 nhóm (trừ nhóm chứng); trong đó, nhóm điều trị bằng mettformin giảm 26,4%, nhóm kết hợp cả thay đổi lối sống và metformin giảm 28,2%, nhóm can thiệp thay đổi lối sống giảm 28,5%. Tỷ lệ cộng dồn ĐTĐ sau 3 năm ở nhóm chứng là 55%, nhóm điều trị bằng metformin: 40.5% và ở nhóm kết hợp cả 2 phương pháp là 39,5%. Ngoài ra, kết quả cũng cho thấy, số người

cần phải điiều trị để ngăn ngừa 1 ca ĐTĐ ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống là 6,4% tương đương với nhóm kết hợp cả can thiệp thay đổi lối sống và metformin (6,5%); còn nhóm điều trị metformin đơn thuần là 6,9%.

Như vậy, trên thế giới đã có nhiều nhóm thuốc khác nhau đã được đưa vào nghiên cứu để đánh giá hiệu quả trong việc dự phòng ĐTĐ typ 2 ở những đối tượng nguy cơ cao (thừa cân, béo phì, tiền đái tháo đường, …), tất cả các nghiên cứu này đều cho kết quả hết sức khả quan. Trong những nhóm thuốc đó thì metformin bằng những nghiên cứu trong thời gian dài (10 năm) đã cho thấy hiệu quả vượt trội trong việc làm chậm tiến triển ĐTĐ cũng như độ an toàn, dung nạp tốt trong điều trị.

1.3.2.2. Nghiên cứu tại Việt Nam

Ø Nghiên cứu của P.H.Dương

Năm 2012, Phan Hướng Dương và cộng sự tiến hành nghiên cứu tại cộng đồng dân cư 3 quận ở Hải Phòng, đối tượng của nghiên cứu này là những người thừa cân, béo phì với BMI ≥ 23kg/m^2, độ tuổi 30 -59. Có 217 người chẩn đoántiền ĐTĐ theo tiêu chuẩn của ADA 2012: rối loạn glucose máu lúc đói: glucose máu lúc đói từ 5,6 – 6,9 mmol/l; rối loạn dung nạp glucose:glucose máu 2 giờ sau NPDNG từ 7,8 - <11,1 mmol/l,được tham gia nghiên cứu, chia 2 nhóm: nhóm can thiệp dinh dưỡng, tập luyện kết hợp metforminvới liều 1000mg/ngày (nhóm metformin) và nhóm can thiệp dinh dưỡng, tập luyện (nhóm chứng), thời gian theo dõi 6 tháng [84].

Kết quả của nghiên cứu cho thấy, can thiệp có bổ sung metformin vào chế độ dinh dưỡng, luyện tập so với nhóm chỉ can thiệp dinh dưỡng, luyện tập có hiệu quả làm thay đổi các chỉ số sau: giảm tỷ lệ tiền đái tháo đường tiến triển thành đái tháo đường (4,9% so với 13%); tăng tỷ lệ glucose máu trở về bình thường (59,8% so với 45%); giảm tỷ lệ tăng LDL-cholesterol (20,5% so với

13,0%); cân nặng trung bình giảm nhiều hơn (4,2 kg so với 2,8 kg), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Ngoài ra, hiệu quả can thiệp cao ở các chỉ số: giảm rối loạn glucose máu lúc đói (52,5%), giảm rối loạn chuyển hóa lipid (19,1%), giảm tăng cholesterol toàn phần (23,3%), giảm tăng LDL-cholesterol (35,7%) và giảm BMI (21,0%).

Ø Nghiên cứu của Phan Văn Đoàn

Từ năm 2012-2015, Phan Văn Đoàn và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu tại cộng đồng tỉnh Kiên Giang. Đối tượng nghiên cứu là 55 người BMI ≥ 23 kg/m^2 được chẩn đoán tiền ĐTĐ (glucose máu lúc đói từ 5,6 – 6.9 mmol/l và / hoặc glucose máu sau NPDNG từ 7,8 – 11 mmo/l), kèm theo có THA hoặc rối loạn lipid máu. Nhóm can thiệp được điều trị metformin 1700 mg/ngày, thời gian theo dõi 12 tháng.

Kết quả cho thấy, tỷ lệ tiền ĐTĐ giảm 25%, tỷ lệ ĐTĐ mới xuất hiện 9,1% và tỷ lệ những người chuyển về mức glucose máu bình thường 65,4%. Ngoài ra, các chỉ số HDL-C, triglycerid máu giảm có ý nghĩa, chỉ số kháng insulin giảm, độ nhạy insulin tăng so với trước can thiệp [85].

Như vậy, tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về hiệu quả của can thiệp phòng chống bệnh ĐTĐ typ 2, tuy nhiên các nghiên cứu này tập trung chủ yếu vào các biện pháp thay đổi lối sống (như giảm cân nặng, thay đổi chế độ ăn, tăng cường luyện tập thể dục...). Cho đến nay, mới chỉ có 2 nghiên cứu đề cập ở trên được tiến hành để đánh giá hiệu quả của Metformin trong dự phòng ĐTĐ typ 2, tuy nhiên thời gian theo dõi của 2 nghiên cứu này khá ngắn (6-12 tháng) và chỉ nghiên cứu trên đối tượng tiền ĐTĐ có nhiều yếu tô nguy cơ cao. Do đó, việc có thêm một nghiên cứu có các đối tượng nghiên cứu bao gồm cả những người tiền ĐTĐ không có yếu tố nguy cơ (béo phì, tăng huyết áp...) với thời gian theo dõi dài hơn là hết sức cần thiết.

Khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai với 15 phòng khám nội trong đó có 3 phòng khám nội tiết – đái tháo đường, hàng ngày tiếp nhận khám và chữa bệnh cho hơn 1000 lượt người đến khám, kiểm tra sức khỏe, đối tượng đến khám ở đây chủ yếu đến từ các vùng nông thôn đồng bằng Bắc Bộ; Phòng khám A – bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô với 3 phòng khám nội và hơn 100 lượt người đến khám hàng ngày, đa số đến từ thành phố Hà Nội, đây là hai cơ sở được chúng tôi lựa chọn để tiến hành nghiên cứu, bởi vì nơi đây không chỉ có một số lượng lớn đối tượng đến khám mà 2 cơ sở này còn có một đội ngũ y bác sỹ giàu kinh nghiệm và hệ thống máy xét nghiệm đạt chuẩn.

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này gồm 2 phần nối tiếp nhau: nghiên cứu mô tả cắt ngang để xác định tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ ở người đến khám tại Khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai (mục tiêu 1) và nghiên cứu can thiệp để đánh giá hiệu quả của metformin trong dự phòng ĐTĐ typ 2 (mục tiêu 2).

2.1. XÁC ĐỊNH TỶ LỆ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở NGƯỜI ĐẾN KHÁM TẠI KHOA KHÁM CHỮA BỆNH THEO YÊU CẦU - BỆNH VIỆN BẠCH MAI

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1.1.Tiêu chuẩn lựa chọn:

Các đối tượng từ 30 đến 69 tuổi, đến khám tại phòng khám của khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu (KCBTYC) bệnh viện Bạch Mai, đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đã được chẩn đoán đái tháo đường.
- Đang mắc bệnh cấp tính: Sốt cao, viêm phổi, lao tiến triển... ,
- Đang mắc bệnh ung thư, thiếu máu
- Mắc các bệnh mạn tính nguy hiểm: bệnh lý gan (viêm gan mạn tính, xơ gan,…) thận… (MLCT < 30ml/phút), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc hen đang phải điều trị hàng ngày.
- Đang sử dụng thuốc ảnh hưởng đến glucose máu như: corticoid, salbutamol
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú
- Rối loạn tâm thần

- Bệnh về tuyến giáp chưa được điều trị tối ưu.
- Các bệnh có liên quan đến rối loạn chuyển hóa glucose: hội chứng Cushing, bệnh to đầu chi, bệnh u tuyến thượng thận đang điều trị (chưa được phẫu thuật), bênh viêm tụy mạn tính.

2.1.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu**:** Từ tháng 3 năm 2013 đến tháng 12 năm 2013.
- Địa điểm nghiên cứu: Tại Khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai.

2.1.3. Thiết kế, cỡ mẫu, cách chọn mẫu

2.1.3.1. Thiết kế nghiên cứu**:** nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.1.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

$$n \geq \left(\frac{z_{1-\alpha/2}}{d} \right)^2 p(1-p)$$

Trong đó:

p : (ước tính xác suất tiền ĐTĐ): Trước năm 2013 (thời điểm chúng tôi bắt đầu tiến hành nghiên cứu), tại Việt Nam chưa có một nghiên cứu nào công bố tỷ lệ tiền ĐTĐ tại khu vực bệnh viện (chỉ có nghiên cứu trên cộng đồng), do đó, chúng tôi lấy giá trị p theo kết quả nghiên cứu tại một bệnh viện của Braxin năm 2011, p = 68% [86]

d: sai số tuyệt đối. Lấy d = 5%

α: xác suất sai lầm loại 1. Lấy α = 0,05 do đó _ = 1,96

Như vậy, $n \geq 334$.

2.1.3.3. Cách chọn mẫu nghiên cứu**:**

Các đối tượng đến khám sức khỏe tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai, có đáp ứng đủ các tiêu chí lựa chọn (tại mục 2.1.1.1) đồng thời không mắc các

bệnh cấp tính, đái tháo đường...(đáp ứng các tiêu chí loại trừ tại mục 2.1.1.2) thì sẽ được chọn vào nhóm nghiên cứu. Chọn mẫu theo kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện (convenient sampling).

Trong thời gian từ tháng 3 – 12 năm 2013 chúng tôi đã lựa chọn được 688 đối tượng đáp ứng đủ các tiêu chuẩn để chọn vào nhóm nghiên cứu, đánh giá tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ ở người đến khám tại khoa KCBTYC.

2.1.4. Tiêu chí đánh giá

- Tiêu chí chính**:** Xác định tỷ lệ tiền ĐTĐ tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai.
- Tiêu chí khác: Xác định các yếu tố nguy cơ có liên quan đến tiền ĐTĐ.

2.1.5. Phương pháp thu thập số liệu:

- Các đối tượng đến khám sức khỏe tại các phòng khám nội của khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai, nếu đáp ứng đủ các tiêu chí lựa chọn và loại trừ (tại mục 2.1.1) sẽ được các bác sỹ khám tại các phòng khám đó chuyển sang phòng nghiên cứu, do trực tiếp nghiên cứu sinh phụ trách. Tại đây:
- Tất cả các đối tượng nghiên cứu được giải thích lý do nghiên cứu và ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Các đối tượng sẽ được phỏng vấn, thăm khám theo mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục 3) để thu thập các số liệu cơ bản sau:
  + Thu thập các thông tin về cá nhân, các thói quen hàng ngày, tiền sử
  + Đo các chỉ số nhân trắc
  + Khám toàn thân, đo mạch, huyết áp.
  + Xét nghiệm máu: sinh hóa, huyết học, sinh hóa nước tiểu.
  + Tất cả các đối tượng sẽ được làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống.

2.2. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA METFORMIN TRONG ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tuổi từ 30 đến 69
- Khám tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai và khoa khám bệnh A – bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô.
- Có rối loạn dung nạp glucose máu dạng kết hợp (Lấy theo tiêu chuẩn của ADA 2012, vì nghiên cứu bắt đầu tiến hành từ năm 2013):
  + Glucose máu lúc đói trong khoảng 5.6 – 6.9 mmol/l và
  + Glucose máu sau NPDNG: 7.8 – 11 mmol/l
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.1.2.Tiêu chuẩn loại trừ:

A. Loại trừ các bệnh có khả năng ảnh hưởng đến tuổi thọ của đối tượng hay có khả năng mắc rủi ro khi tham gia nghiên cứu:

- Đang mắc bệnh ung thư
- Các bệnh nhiễm khuẩn: HIV dương tính, lao tiến triển
- Các bệnh tim mạch bao gồm:
  + Trong vòng 6 tháng qua, đã nhập viện điều trị vì bệnh tim mạch (bao gồm các thủ thuật,phẫu thuật động mạch vành...)
  + Điện tim có Bloc nhánh trái hoàn toàn hoặc Bloc nhĩ thất độ 3
  + Tăng huyết áp không kiểm soát (mặc dù đang được dùng thuốc hạ HA, nhưng HA không đạt mục tiêu)
  + Trong vòng 6 tháng qua xuất hiện đột quỵ hoặc có cơn đau thắt ngực
  + Suy tim > NYHA 2
- Các bệnh về tiêu hóa:

+ Viêm gan mạn tính hoặc xơ gan, hoặc tăng SGOT và SGPT trong máu: ≥ 60 U/l (tăng ≥ 1,5 lần giới hạn trên của giá trị bình thường).

+ Mắc bệnh rối loạn tiêu hóa: hội chứng ruột kích thích...

+ Đã từng bị viêm gan do rượu hoặc viêm tụy do rượu.

- Bệnh thận:

+ Creatinin máu ≥ 130 µmol/l hoặc có MLCT < 60ml/ph/1,73m^2.[87]

+ Protein niệu ≥ 2+ mặc dù bệnh nhân không bị nhiễm trùng tiết niệu hoặc phụ khoa kèm theo.

- Bệnh hô hấp: Có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc hen đang phải điều trị hàng ngày.

- Thiếu máu: Hemoglobin < 130 g/l ở nam giới và <120 g/l đối với nữ giới. (theo tiêu chuẩn của TCYTTG) [88]

B. Loại trừ các yếu tố về toàn trạng hay hành vi có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu:

- Không có khả năng hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu
- Mắc các bệnh lý cơ xương khớp cấp và mạn tính
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú
- Rối loạn tâm thần

C. Loại trừ các bệnh có liên quan đến chuyển hóa glucose

- Đái tháo đường, có một trong các bằng chứng sau:

+ Glucose máu lúc đói ≥ 7.0 mmol/l

+ Glucose máu sau 2h uống 75g Glucose: ≥ 11 mmol/l

+ Đái tháo đường đã được chẩn đoán bởi một bác sỹ khác và được khẳng định bởi các xét nghiệm.

+ Đã từng sử dụng các thuốc hạ glucose máu (thuốc viên hay insulin, loại trừ đái tháo đường trong thời kỳ mang thai)

- Bệnh về tuyến giáp chưa được điều trị tối ưu.

- Các bệnh có liên quan đến rối loạn chuyển hóa glucose: Hội chứng Cushing, Bệnh to đầu chi, Bệnh u tuyến thượng thận đang điều trị (chưa được phẫu thuật), bênh viêm tụy mạn tính.

D. Loại trừ các trường hợp đang dùng thuốc sau (ảnh hưởng đến kết quả glucose máu):

- Thuốc hạ HA: thuốc lợi tiểu thiazide, thuốc chẹn beta giao cảm.
- Thuốc hạ lipid máu: Niacin
- Các loại glucocorticoid
- Các thuốc điều trị ung thư, bệnh tâm thần, các thuốc chống lao
- Các thuốc giãn phế quản (aminophylline), các chất đồng vận beta nếu sử dụng hàng ngày.
- Các loại thuốc khác: phenytoin, amphetamin, thuốc làm giảm cân.

2.2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu**:** Từ tháng 3 năm 2013 đến tháng 3 năm 2018, nghiên cứu trong thời gian 18 tháng.
- Địa điểm nghiên cứu: Tại Khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai và khoa khám bệnh A - Bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô.

2.2.3. Thiết kế, cỡ mẫu, cách chọn mẫu

2.2.3.1. Thiết kế nghiên cứu**:** nghiên cứu can thiệp.

Nghiên cứu can thiệp được tiến hành trong thời gian 18 tháng, sau khi kết thúc nghiên cứu mô tả cắt ngang. Nghiên cứu can thiệp bao gồm 2 nhóm: nhóm can thiệp thay đổi lối sống và nhóm can thiệp thay đổi lối sống kết hợp với metformin.

2.2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2}\sqrt{2\overline{p}\left(1-\overline{p}\right)} + z_{1-\beta}\sqrt{p_1\left(1-p_1\right)+p_2\left(1-p_2\right)}\right)^2}{\Delta^2}$$

Trong đó,

$\overline{p} = \left(p_1 + p_2\right)/2,$

$z_{1-\alpha/2}$ là giá trị từ phân bố chuẩn, được tính dựa trên xác suất sai lầm loại 1. Lấy xác suất sai lầm loại 1 α = 5%, do đó $z_{1-\alpha/2}$ = 1,96.

$z_{1-\beta}$ là giá trị được tính dựa trên lực thống kê. Lấy β = 20%, do đó $z_{1-\beta}$ = 0,842.

$\Delta = p_1 - p_2$

p_1: ước tính tỷ lệ cộng dồn ĐTĐ sau 18 tháng ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống.

Cho đến thời điểm chúng tôi tiến hành nghiên cứu, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào công bố kết quả can thiệp metformin trên người tiền ĐTĐ, do đó, chúng tôi lấy kết quả của nghiên cứu IDPP của các tác giả Ấn Độ [82] (cũng có đối tượng nghiên cứu gần giống với nghiên cứu của chúng tôi), chúng tôi lấy p_1 = 0,35

p_2: ước tính tỷ lệ cộng dồn ĐTĐ sau 18 tháng ở nhóm can thiệp metformin, lấy p_2 = 0.10

Theo công thức, n = 41

Như vậy tổng số đối tượng của cả 2 nhóm (nhóm can thiệp thay đổi lối sống và nhóm can thiệp metformin) ≥ 82 người. Chúng tôi chọn khoảng 90 người mỗi nhóm, đề phòng mất dấu nghiên cứu.

***2.2.3.3. Cách chọn mẫu nghiên cứu*:**

- Chúng tôi tiến hành tầm soát 688 đối tượng tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai (lấy từ kết quả nghiên cứu của mục tiêu 1) và tầm soát 412 đối tượng đến khám tại khoa khám bệnh A bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô (cũng theo tiêu chí mục 2.1.1).
- Tất cả 1100 đối tượng này đều được làm NPDNG, kết quả cho thấy, có 369 người mắc tiền ĐTĐ dạng kết hợp cả RLGMLĐ và RLDNG, tuy nhiên chỉ có 184 người đủ điều kiện tham gia nghiên cứu (tiêu chí mục 2.2.1) và đồng ý tham gia nghiên cứu, được chọn vào nhóm nghiên cứu can thiệp.
- Chúng tôi chia 2 nhóm: nhóm can thiệp thay đổi lối sống gồm 94 đối tượng và nhóm can thiệp TĐLS kết hợp metformin gồm 90 đối tượng.

Cách chọn nhóm can thiệp:

- Các đối tượng được chia vào nhóm can thiệp theo phương pháp chọn mẫu có chủ đích: chia nhóm can thiệp đảm bảo 2 nhóm tương đồng với nhau về tuổi, giới tính, BMI...
- Từ tháng 1/2013 đến 12/2013 chúng tôi lấy mẫu nghiên cứu tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai, đối tượng nghiên cứu ở đây có đặc điểm chung: 72,1% là nữ giới, 68,4% đối tượng có độ tuổi trong khoảng 40-60; 72% đối tượng sống tại khu vực nông thôn miền núi, 91% đối tượng có chế độ ăn > 5 khẩu phần rau/ngày, 76,8% đối tượng chưa hút thuốc lá bao giờ, chỉ có 6,2% đối tượng lối sống tĩnh tại,... như vậy đa số các dối tượng này có các đặc điểm tương đồng nhau về các yếu tố: độ tuổi, thói quen sinh hoạt... do đó chúng tôi chọn chia 2 nhóm sao cho 2 nhóm can thiệp tương đồng nhau về chỉ số BMI.
- Từ tháng 1/2014 đến tháng 10/2015 chúng tôi tiến hành lấy mẫu nghiên cứu tại phòng khám A, bệnh viện Hữu Nghị (trong thời gian đó, các đối tượng nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai vẫn tiếp tục được theo dõi, kiểm tra định kỳ theo lịch trình). Nhóm đối tượng nghiên cứu này cũng có đặc điểm chung:

72,4% các đối tượng là nam giới, 69,9% các đối tượng trong độ tuổi 40-60; 100% đối tượng sống tại thành phố, có trình độ học vấn từ đại học, 95% đối tượng có chế độ ăn > 5 khẩu phần rau/ngày, chỉ có 11% đối tượng có lối sống tĩnh tại, 9% có thói quen uống nhiều rượu, 11% có thói quen hút thuốc lá hàng ngày[89]. Do đó, cũng như nhóm đối tượng tại bệnh viện Bạch Mai, nhóm đối tượng này tương đồng nhau về các đặc điểm tuổi, giới, thói quen... nên chúng tôi chia 2 nhóm can thiệp sao cho 2 nhóm tương đồng nhau về chỉ số BMI.

2.2.4. Tiêu chí đánh giá

- Tiêu chí chính: Đánh giá tỷ lệ ĐTĐ cộng dồn ở 2 nhóm sau 18 tháng can thiệp.
- Các tiêu chí khác:
  - Xác định tỷ lệ đối tượng chuyển về mức glucose máu bình thường ở 2 nhóm can thiệp.
  - Đánh giá sự thay đổi các chỉ số nhân trắc (BMI, vòng eo, chỉ số vòng eo/vòng hông), chỉ số huyết áp (HA tâm thu, tâm trương), các chỉ số xét nghiệm (lipid máu) sau can thiệp.
  - Đánh giá vai trò của một số yếu tố ảnh hưởng đến tiến triển tiền ĐTĐ.
  - Đánh gía tính an toàn của điều trị dự phòng metfomin (các chỉ tiêu chức năng gan, thân, tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa...).

2.2.5. Phương pháp tiến hành can thiệp:

2.2.5.1. Mô tả can thiệp

- Các đối tượng được chia vào 1 trong 2 nhóm: nhóm can thiệp bằng thay đổi lối sống và nhóm thay đổi lối sống kết hợp điều tri với metformin.
- Mỗi người trong nhóm nghiên cứu đều có một bệnh án nghiên cứu theo dõi riêng theo chuẩn thống nhất (phụ lục 2).

- Các đối tượng khám lần đầu và các lần tái khám cùng một cơ sở (những đối tượng khám ban đầu tại bệnh viện Bạch Mai sẽ tái khám tại bệnh viện Bạch Mai và những những đối tượng khám ban đầu tại bệnh viện Hữu Nghị sẽ tái khám tại bệnh viện Hữu Nghị).
- Ngoài biện pháp điều trị can thiệp (thay đổi lối sống hoặc điều trị metformin), những đối tượng nghiên cứu nếu mắc bệnh THA hoặc rối loạn lipid máu sẽ được kê đơn các thuốc hạ huyết áp, giảm lipid máu.
- Tất cả các đối tượng nghiên cứu đều được khám, kê đơn thuốc, tư vấn, theo dõi bởi 1 bác sỹ (nghiên cứu sinh trực tiếp thực hiện); và đo huyết áp, các chỉ số nhân trắc do 1 điều dưỡng thực hiện.

Phương pháp can thiệp thay đổi lối sống

Các đối tượng sau khi được giải thích, đồng ý tham gia nghiên cứu can thiệp, và được chọn vào nhóm can thiệp thay đổi lối sống sẽ được hướng dẫn về lối sống lành mạnh, chế độ giảm cân, chế độ ăn uống, luyện tập.

Các nội dung can thiệp thay đổi lối sống được dựa trên các khuyến cáo về dinh dưỡng, tập luyện phòng bệnh ĐTĐ trên thế giới và Việt Nam: khuyến cáo của IDF [3], ADA [52, 90], Viện Dinh dưỡng quốc gia …(Phụ lục 5). Các tài liệu hướng dẫn về chế độ ăn, luyện tập… sẽ được phát cho các đối tượng tham gia nghiên cứu dưới dạng tờ rơi (phụ lục 3,4).

Các đối tượng sẽ được nghiên cứu sinh trực tiếp hướng dẫn chế độ thay đổi lối sống tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu và sau đó định kỳ 1 tháng /lần qua điện thoại, và tại mỗi lần tái khám (các thời điểm 3, 6, 12, 18 tháng), đồng thời các đối tượng nghiên cứu cũng có thể được tư vấn qua điện thoại bất kỳ lúc nào nếu cần thiết.

Chế độ ăn lành mạnh:

- Hạn chế các loại thực phẩm có chỉ số tăng đường huyết cao (GI – glucose index), tăng sử dụng thực phẩm có chỉ số đường huyết thấp: rau xanh, đậu, các loại ngũ cốc nguyên vỏ, hoa quả tươi ...
- Lipid: Tăng sử dụng các loại mỡ không no, có nhiều trong dầu thực vật, mỡ cá..., hạn chế chất béo bão hòa (mỡ động vật, nội tạng động vật).
- Chất xơ: Tăng cường sử dụng chất xơ (rau xanh, hoa quả tươi…).
- Ngừng hút thuốc lá
- Hạn chế uống rượu, bia

Giữ cân nặng thích hợp:

Những người thừa cân sẽ được hướng dẫn giảm cân nặng xuống mức hợp lý và duy trì cân nặng ở mức này (theo bảng chỉ số BMI).

Hoạt động thể lực:

Tránh lối sống tĩnh tại, tăng cường vận động trong công việc hàng ngày tại nơi làm việc cũng như tại nhà: đi cầu thang bộ thay vì cầu thang máy, làm việc nhà, làm vườn … Khuyến khích tập luyện hàng ngày, ít nhất 30 phút/ngày và 5 ngày/tuần với cường độ tập luyện trung bình như: đi bộ nhanh, chạy, bơi, đạp xe đạp tốc độ trung bình...

Can thiệp thay đổi lối sống kết hợp điều trị metformin

- Ngoài các nội dung như nhóm can thiệp thay đổi lối sống, các đối tượng trong nhóm này được dùng thêm metformin liều 500mg/ngày, uống ngay sau bữa ăn trưa hoặc tối, bắt đầu bằng uống 250mg 2 lần/ngày trong 2 tuần sau đó uống 500mg/lần/ngày.
- Tại các thời điểm tái khám, các đối tượng sẽ phải nộp lại vỏ thuốc đã dùng và nhận thuốc cho 3 tháng tiếp theo.
- Thuốc metformin được sử dụng trong nghiên cứu là Metfomin STADA 500mg; sản phẩm của Công ty trách nhiệm hữu hạn liên doanh STADA-VN,

thuốc có thời hạn 60 tháng kể từ ngày sản xuất, được bộ y tế Việt Nam cấp phép lưu hành với giấy phép sử dụng số: VD - 23976-15. Các đối tượng nghiên cứu được cấp thuốc miễn phí trong toàn bộ thời gian nghiên cứu.

2.2.5.2. Theo dõi

Thăm khám định kỳ (theo lịch trình)

Để quản lý được quá trình tuân thủ điều trị của các đối tượng nghiên cứu và hạn chế tình trạng mất dấu nghiên cứu, các đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được:

- Gọi điện thoại 1 tháng /lần: kiểm tra sự tuân thủ điều trị, tư vấn chế độ điều trị (ăn uống, luyện tập...)
- Thăm khám theo lịch trình: 3, 6, 12, 18 tháng (sau can thiệp).

Tại mỗi thời điểm tái khám 3, 6, 12, 18 tháng: tất các các đối tượng sẽ được làm:

- Khám lâm sàng, đo các chỉ số nhân trắc.
- Đánh giá về sự tuân thủ điều trị: chế độ thay đổi lối sống, dùng thuốc đúng chỉ định.
- Làm các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, sinh hóa nước tiểu và làm xét nghiệm NPDNG.
- Tư vấn để thực hiện tiếp chế độ thay đổi lối sống.
- Các đối tượng đủ tiêu chuẩn (không có các tiêu chí phải loại trừ khỏi nghiên cứu) sẽ được tiếp tục tham gia nghiên cứu và hẹn tái khám.
- Nhóm can thiệp TĐLS + metformin sẽ nộp lại vỏ thuốc đã dùng, (đếm số lượng thuốc còn lại chưa dùng) và được cấp thuốc các tháng tiếp.

Thăm khám ngoài lịch trình:

Là những lần kiểm tra ngoài lịch dự kiến, áp dụng trong những trường hợp, ở lần khám trước đó (khám theo lịch) các đối tượng có bất thường về xét

nghiệm cần được khẳng định lại để quyết định hướng xử trí tiếp: tiếp tục tham gia nghiên cứu hay ngừng nghiên cứu, chuyển điều trị (điều trị ĐTĐ, tăng men gan, suy thận, thiếu máu...).

Ngừng theo dõi: Xảy ra khi có tình huống:

- Đối tượng nghiên cứu không đồng ý tham gia tiếp (vì bất cứ lý do nào).
- Các đối tượng được đánh giá là không an toàn nếu tiếp tục tham gia: có thai, mới phát hiện mắc các bệnh cần điều trị lâu dài...

2.2.5.3. Đánh giá can thiệp

Ø Đánh giá kết quả glucose máu: khi tái khám:

- Nếu kết quả NPDNG > 11 mmol/l, thì sẽ được hẹn tái khám sau 4 tuần. Nếu cả 2 lần kết quả glucose máu cùng > 11mmol/l, thì những đối tượng này được xem là không đạt tới tiêu chí nghiên cứu, được rút khỏi nghiên cứu và điều trị như bệnh nhân ĐTĐ. Nếu chỉ có 1 kết quả glucose máu > 11 mmol/l, thì đối tượng tiếp tục được theo dõi trong nghiên cứu.
- Kết quả glucose máu lúc đói: Cũng tương tự như trên, nếu kết quả glucose máu lúc đói ≥ 7 mmol/l, thì sẽ được hẹn tái khám sau 4 tuần. Nếu cả 2 lần kết quả glucose máu cùng ≥ 7 mmol/l, thì những đối tượng này được xem là đã không đạt tới tiêu chí nghiên cứu, được rút khỏi nghiên cứu và được điều trị như bệnh nhân ĐTĐ. Nếu chỉ có 1 kết quả glucose máu ≥ 7 mmol/l, thì đối tượng tiếp tục được theo dõi trong nghiên cứu.
- Nếu cả 2 chỉ số glucose máu đều trong giới hạn bình thường (glucose máu lúc đói < 5,6 mmol/l và glucose máu sau 2h NPDNG < 7,8 mmol/l) thì những đối tượng này được coi là có dung nạp glucose máu bình thường.
- Nếu ít nhất 1 trong 2 chỉ số glucose máu lúc đói ≥ 7 mmol/l hoặc glucose máu sau 2h NPDNG > 11 mmol/l (đã được khẳng định lại kết quả lần 2) thì các đối tượng được chẩn đoán là ĐTĐ typ 2.

- Các trường hợp còn lại được chẩn đoán là tiền ĐTĐ
- Các trường hợp được chẩn đoán ĐTĐ typ 2 sẽ được dừng nghiên cứu và chuyển sang điều trị tại chuyên khoa nội tiết.

Ø Đánh giá tính an toàn trong điều trị metformin (đối với nhóm can thiệp thay đổi lối sống và metformin)

- Các đối tượng sẽ được xét nghiệm chức năng gan (GOT/GPT), chức năng thận và tổng phân tích máu, tại các thời điểm 3, 6, 12, 18 tháng.
- Những đối tượng phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ sẽ được làm các test chẩn đoán thai nếu có nghi ngờ (dựa trên các triệu chứng lâm sàng hoặc chu kỳ kinh nguyệt).
- Những đối tượng trong thời gian tham gia nghiên cứu xuất hiện các bệnh lý gây thiếu oxy, suy tuần hoàn hoặc phải thực hiện những phẫu thuật cần gây mê toàn thân thì sẽ tạm ngừng metformin.

A. Triệu chứng trên đường tiêu hóa: bao gồm ỉa chảy, nôn, buồn nôn, vị kim loại trong miệng, đầy bụng, chán ăn, chướng hơi...

- Nếu các triệu chứng này ở mức độ vừa hoặc đối tượng khó dung nạp thì có thể chia nhỏ liều metformin (250mg 2 lần/ngày), nếu sau 1 tuần các triệu chứng vẫn không giảm thì đối tượng sẽ ngừng tham gia nghiên cứu.
- Trong trường hợp đối tượng bị đau bụng hoặc ỉa chảy mức độ nặng (gây mất nước) thì sẽ ngừng tham gia nghiên cứu ngay và được điều trị bệnh phù hợp.

B.Suy thận

- Metformin không gây ra suy thận tuy nhiên nó có vai trò làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic ở những người có mức lọc cầu thận $< 60ml/ph/1,73m^2$ da. Do đó, các trường hợp có MLCT $< 60ml/phút/1,73m^2$ sẽ không được nhận vào nghiên cứu.

- Trong quá trình tham gia nghiên cứu, những trường hợp xét nghiệm có MLCT < 60ml/phút/1,73m^2 thì sẽ tạm ngừng điều trị metformin và xét nghiệm lại sau 2 tuần, và tiếp tục điều trị nếu MLCT ≥ 60ml/phút/1,73m^2. Nếu lần xét nghiệm sau MLCT < 60ml/phút/1,73m^2, thì đối tượng này sẽ ngừng tham gia nghiên cứu và được gửi khám chuyên khoa thận để được đánh giá sâu hơn.

C. Thiếu máu

- Xét nghiệm công thức máu sẽ được làm vào các lần khám định kỳ. Nếu có thiếu máu: Hemoglobin < 130 g/l đối với nam hoặc < 120 g/l đối với nữ; hoặc thiếu máu hồng cầu to, thì những đối tượng này sẽ được loại trừ các nguyên nhân khác gây thiếu máu và kiểm tra lại tổng phân tích máu sau 1 tháng (có thể định lượng vitamin B12 nếu cần thiết).
- Những đối tượng này vẫn tiếp tục tham gia nghiên cứu nếu tìm và điều trị được các nguyên nhân gây thiếu máu (có thể bao gồm cả điều trị thêm vitamin B12).

D. Nhiễm độc gan

- Các đối tượng tham gia nghiên cứu nếu có các triệu chứng sau sẽ thông báo ngay cho bác sỹ để được xét nghiệm chức năng gan càng sớm càng tốt: khó ở, buồn nôn, nôn, nước tiểu vàng sẫm, vàng da hoặc đau tức hạ sườn phải.
- Tăng men gan ít xảy ra trong điều trị metformin, tuy nhiên không được chỉ định metformin đối với các trường hợp bệnh gan tiến triển hoặc suy chức năng gan:
- Nếu kết quả xét nghiệm cả 2 chỉ số GOT/GPT < 1,5 lần giới hạn trên của bình thường thì đối tượng vẫn tiếp tục tham gia nghiên cứu.
- Nếu ít nhất 1 hoặc 2 chỉ số GOT/GPT tăng hơn 1,5 – 3,0 lần giới hạn bình thường trên:

+ Tiếp tục điều trị metformin

+ Làm lại xét nghiệm GOT/GPT sau 2 tuần

+ Nếu kết quả xét nghiệm lại < 1,5 lần thì tiếp tục tham gia nghiên cứu

+ Nếu kết quả vẫn nằm trong giới hạn 1,5 - 3 lần mức bình thường thì tiếp tục làm xét nghiệm GOT/GPT hàng tháng cho đến khi chỉ số này < 1,5 lần và chuyển sang theo dõi định kỳ (theo lịch trình)

- Nếu ít nhất 1 trong 2 chỉ số GOT/GPT tăng hơn 3,0 lần giới hạn bình thường trên, thì:

+ Dừng ngay điều trị metformin

+ Làm lại xét nghiệm sau 2 tuần

+ Nếu kết quả xét nghiệm lại này < 1,5 lần thì tiếp tục tham gia nghiên cứu, và theo dõi theo lịch trình.

+ Nếu kết quả nằm trong giới hạn 1,5 - 3 lần mức bình thường thì đối tượng tiếp tục tham gia nghiên cứu và làm xét nghiệm GOT/GPT hàng tháng cho đến khi chỉ số này < 1,5 lần và chuyển sang theo dõi định kỳ (theo lịch trình).

+ Nếu kết quả vẫn tăng > 3 lần giới hạn trên bình thường thì đối tượng này sẽ bị ngừng tham gia nghiên cứu và chuyển đến bác sỹ chuyên khoa tiêu hóa để điều trị tiếp.

E. Có thai và cho con bú

Nếu bệnh nhân có thai hoặc có ý định mang thai thì ngừng tham gia nghiên cứu ngay.

F. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh có tiêm thuốc cản quang.

Thuốc cản quang có thể gây suy thận và vì vậy có thể gây ra nhiễm toan lactic khi đang điều trị metformin. Do đó, những trường hợp có chỉ định chụp có tiêm thuốc cản quang thì sau khi chụp phim chỉ sử dụng lại metformin khi 48h sau chụp tiêm thuốc cản quang xét nghiệm MLCT ≥ 60ml/phút.

G. Nhiễm toan lactic

Metformin rất hiếm khi gây ra nhiễm toan lactic, được chẩn đoán khi có tình trạng toan chuyển hóa với lactac ≥ 5.0 mmol/l. Nếu xuất hiện tình trạng nhiễm toan lactic thì đối tượng sẽ được ngừng tham gia nghiên cứu ngay.

H. Tình trạng thiếu oxy - suy tim sung huyết

Tình trạng thiếu oxy máu hay suy tuần hoàn, bao gồm suy tim xung huyết cấp và nhồi máu cơ tim cấp, có thể sẽ dẫn đến hiện tượng toan lactic, do đó những đối tượng này sẽ được ngừng tham gia nghiên cứu.

I. Phẫu thuật

Do có nguy cơ toan lacic trong quá trình gây mê toàn thân và trong những cuộc đại phẫu vì vậy, sau khi phẫu thuật, những đối tượng tham gia nghiên cứu chỉ dùng lại metformin khi có kết quả chức năng thận ở trong mức cho phép: MLCT ≥ 60ml/phút.

G. Phản ứng ngoài da

- Trong trường hợp có các phản ứng ngoài da mức độ nặng như: nổi mề đay, nổi mẩn đỏ, tróc da, viêm da hoặc Hội chứng Stevens Johnson, các đối tượng tham sẽ ngừng tham gia nghiên cứu ngay lập tức và không xem xét dùng lại.
- Các trường hợp mẩn ngứa nhẹ, cục bộ, có thể tạm ngừng thuốc, sau 4 tuần nếu hết mẩn ngứa có thể tiếp tục dùng lại metformin. Nhưng nếu mẩn ngứa tái phát thì các đối tượng này sẽ được ngừng tham gia nghiên cứu.

2.3. BIẾN SỐ VÀ CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU

2.3.1. Biến số đặc trưng cá nhân

2.3.1.1.Trình độ học vấn:

Tiểu học: < 6 năm; trung học cơ sở: 6 - 11 năm; trung học phổ thông/đại học: > 11 năm.

2.3.1.2. Tiền sử:

- Tiền sử gia đình có người mắc ĐTĐ typ 2: bao gồm bố mẹ đẻ, anh chị em ruột đã được chẩn đoán mắc ĐTĐ typ 2.
- Tiền sử ĐTĐ thai nghén: những đối tượng phụ nữ đã từng sinh con ≥ 4kg hoặc/và đã được chẩn đoán mắc ĐTĐ thai nghén.
- Tiền sử THA: đã từng hoặc đang được chẩn đoán THA/ điều trị thuốc hạ HA.
- Tiền sử rối loạn lipid máu: đã từng hoặc đang được chẩn đoán rối loạn lipid/ điều trị thuốc hạ lipid máu.

2.3.2. Biến số về hành vi

***2.3.2.1. Uống rượu*:**

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế Hoa Kỳ [91]:

- Uống rượu mức vừa phải: uống ít hơn 1 đơn vị rượu/ngày với phụ nữ và 2 đơn vị rượu/ngày đối với nam giới
- Uống nhiều rượu: ít nhất 8 đơn vị rượu/tuần với nữ và ít nhất 15 đơn vị rượu/tuần với nam
    - 1 đơn vị rượu tương đương 14g (17 ml) cồn nguyên chất.
    - Đồ uống có cồn tương đương 1 đơn vị rượu: 350 ml bia (5% cồn) hoặc 150 ml rượu vang (12% cồn) hoặc 50 ml rượu mạnh (40% cồn).

2.3.2.2. Chế độ ăn hàng ngày:

Ăn rau hoặc trái cây hàng ngày (theo ADA - [92])

- Một phần rau xanh: ½ bát nhỏ rau xanh đã nấu chín hoặc 1 bát nhỏ rau xanh sống
- Hàng ngày ăn khoảng 5 -7 phần rau xanh hoặc trái cây

***2.3.2.3. Hút thuốc lá*:**

Theo WHO, hút thuốc lá là bao gồm tất cả các dạng: hút, nhai… bất cứ sản phẩm nào làm từ lá cây thuốc lá [93]

- Người hút thuốc lá hàng ngày: hút thuốc lá ít nhất 1 lần/ngày
- Người thỉnh thoảng hút thuốc lá: người có hút thuốc lá nhưng không hút hàng ngày.
- Người không hút thuốc lá: chưa bao giờ hút thuốc lá.

2.2.2.4. Hoạt động thể lực:

- Theo TCYTTG, phân độ mức hoạt động thể lực bao gồm: Tĩnh tại, vận động nhẹ, trung bình và vận động mức độ nặng [94]
- MET (Metabolic Equivalents - METs): là đơn vị dùng để mô tả mức độ hoạt động thể lực, để đo lường mức chuyển hóa.
- 1 MET được định nghĩa là lượng oxy tiêu thụ khi ngồi nghỉ yên tĩnh trên ghế, và nó tương đương 0,35ml oxy/kg cân nặng/phút (khoảng 1,2kcal/phút đối với người có cân nặng 70kg). Như vậy, đối với những hoạt động yêu cầu 2 METs, tức là sẽ cần gấp 2 lần chuyển hóa khi nghỉ, và cần 0,7 ml oxy/kg/phút[95].
- METs dùng để phân chia mức độ hoạt động thể lực:
    - Tĩnh tại: tiêu thụ năng lượng ≤ 1,5 METs: hoạt động ngồi yên tĩnh, nằm nghỉ, xem TV, chơi game, sử dụng máy vi tính, lái ô tô, đọc sách.
    - Hoạt động nhẹ: tiêu thụ năng lượng: 1.5 – 3 METs: làm việc nhẹ nhàng: đi dạo, dọn nhà, nấu cơm…
    - Hoạt động vừa: tiêu thụ năng lượng: 3 - 6 METs: Yêu cầu cố gắng hoạt động vừa phải và nhịp tim tăng đáng kể: Khiêu vũ, làm vườn…
    - Hoạt động mạnh: tiêu thụ năng lượng: > 6 METs: Yêu cầu cố gắng nhiều đến mức làm thở nhanh, nhịp tim tăng nhiều: chạy bộ, đạp xe nhanh…

- Các hiệp hội y học thể thao đều đưa ra mức vận động khuyến cáo: 150 phút/tuần (2,5 giờ/tuần) ở mức độ tập luyện trung bình. Mức vận động trung bình sẽ tiêu thụ năng lượng bằng 4 lần mức lúc nghỉ, như vậy có nghĩa là cần tập luyện tối thiểu 10 METs/tuần (2,5 x 4 = 10). [96]
- Bảng tính mức tiêu thụ năng lượng của các hoạt động cụ thể và tính METs theo tuổi, giới [97] (phụ lục 5)

2.3.3. Biến số về các chỉ số nhân trắc

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

- BMI = chiều cao (kg) / cân nặng $(m)^2$.
- Phân loại BMI: theo tiêu chuẩn của TCYTTG áp dụng cho người Châu Á (Bảng 2.1) [98]

Bảng 2.1. Phân loại thể trạng theo chỉ số khối cơ thể áp dụng cho người châu Á [98]

Thể trạng	BMI (kg/m^2)
Gầy	<18,5
Bình thường	18,5 - 22,9
Béo:	≥ 23
Thừa cân	23 - 24,9
Béo độ 1	25 - 29,9
Béo độ 2	≥ 30

2.3.2.2. Béo bụng: bằng vòng eo khi vòng eo ≥ 90 cm đối với nam và ≥ 80 cm đối với nữ (theo phân loại của TCYTTG năm 2008 [99])

2.3.2.3. Nguy cơ béo phì: (sự phân bố mỡ đặc biệt ở bụng và nội tạng) theo chỉ số vòng bụng/vòng hông (VB/VH). Chỉ số VB/VH cao khi ≥ 0,9 đối với nam và ≥ 0,80 đối với nữ, (theo khuyến cáo của WHO đề nghị cho Khu vực Châu Á – Thái Bình Dương năm 2004 [98]).

2.3.4. Tăng huyết áp.

- Các đối tượng được coi là có THA khi HATT ≥ 140 mmHg và/hoặc HATTR ≥ 90 mmHg, hoặc đang dùng thuốc hạ HA.
- Phân loại tăng huyết áp theo JNC VII – 2003 [100] (Bảng 2.2)

Bảng 2.2. Bảng phân loại tăng huyết áp theo JNC VII - 2003[100]

Mức độ	Huyết áp tâm thu (mmHg)	Huyết áp tâm trương (mmHg)
Bình thường	< 120	và < 80
Tiền THA	120-139	hoặc 80-89
Tăng huyết áp:		
Giai đoạn 1 (độ I)	140 - 159	hoặc 90 - 99
Giai đoạn 2 (độ II)	≥ 160	hoặc ≥ 100

2.3.5. Các chỉ số xét nghiệm máu, nước tiểu:

2.3.5.1. Glucose máu

Bao gồm glucose máu mao mạch lúc đói và 2 giờ sau làm NPDNG

Nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống: (Oral Glucoza Tolerance Test)

a. Chuẩn bị bệnh nhân:

- Làm nghiệm pháp vào buổi sáng sau 8 - 10h nhịn ăn (không quá 16h); không được ăn, không uống rượu, không hút thuốc lá, nghỉ hoàn toàn trong suốt quá trình xét nghiệm.
- Ngừng một số thuốc đang uống (nếu có) 1-2 tuần trước khi làm nghiệm pháp: thuốc lợi tiểu theo đường uống, thuốc chẹn β giao cảm, phenyltoin, thuốc ngừa thai...

b. Cách tiến hành:

- Trước khi cho uống glucose lấy máu đánh số mẫu máu 0 giờ.
- Cho bệnh nhân uống 75 g đường Glucose khan pha với 250 ml nước trong vòng 5 phút (1,75 g (trong 4,4 ml nước)/1kg trọng lượng cơ thể).
- Khi uống hết bắt đầu tính thời gian, sau 2 giờ lấy máu định lượng glucose. Như vậy, lấy máu theo thời gian: tại 0h và 120 phút.

c. Đánh giá kết quả: theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ADA năm 2012:

- Bình thường: glucose máu

  Tại 0h: 3.5 – 5.6 mmol/l.

  Sau 120': < 7.8 mmol/l (140mg/dl)
- RLDNG: 7,8 mmol/l ≤ Glucose máu sau 2h NPDNG ≤ 11 mmol/l.
- RLGMLĐ: 5.6 ≤ Glucose máu lúc đói từ ≤ 6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)
- Đái tháo đường: Glucose máu lúc đói ≥ 7,0 mmol/l l (126 mg/dl) hoặc glucose máu sau 2h làm NPDNG ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl).

2.3.5.2. Lipid máu

Phân loại các rối loạn lipid máu theo Khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam [101]: Rối loạn lipid máu được xác định khi có 1 trong các yếu tố sau:

- Triglycerid > 1,7 mmol/l
- Cholesterol toàn phần > 5,2 mmol/l
- LDL-Cholesterol> 3,34 mmol/l
- HDL-Cholesterol< 1 mmol/l

2.3.5.3. Men gan:

- Kết quả người bình thường:
    - GOT: nữ < 31 U/L 370C, nam < 37 U/L 370C
    - GPT: nữ <31 U/L 370C, nam < 41 U/L 370C
- Men gan tăng được xác định khi chỉ số GOT/GPT tăng ≥ 1,5 lần giới hạn trên của giá trị bình thường.

2.3.5.4. Chức năng thận:

- Bình thường: Creatinin huyết thanh: 44 - 106 µmol/l hay mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) > 90ml/ph/1,73m^2

2.3.5.5. Tổng phân tích máu:

Bình thường: Hemoglobin ≥ 130 g/l ở nam giới và ≥ 120 g/l đối với nữ giới

2.3.5.6. Tổng phân tích nước tiểu:

Bình thường: Protein niệu, glucose niệu: âm tính

2.3.6. Tuân thủ điều trị thuốc metformin

- Đánh giá tuân thủ điều trị metformin bằng phương pháp đếm số thuốc (pill count): (số lượng thuốc đã phát – số lượng thuốc còn lại) / (tổng số lượng thuốc được kê đơn/ngày x số ngày giữa 2 lần khám) [102].
- Các đối tượng được coi là tuân thủ điều trị tốt nếu số lượng thuốc đã sử dụng ≥ 50%, và đánh giá rất tốt: ≥ 80%.

2.4. KỸ THUẬT THU THẬP THÔNG TIN

2.4.1. Khám lâm sàng

- Đầu tiên các đối tượng nghiên cứu được phỏng vấn để thu thập các thông tin cá nhân, tiền sử bản thân và gia đình.
- Những đối tượng tham gia nghiên cứu can thiệp đều được phỏng vấn trực tiếp theo mẫu bệnh án về thói quen, hành vi (hút thuốc, sử dụng rượu bia,

thói quen ăn uống và hoạt động thể lực), ngay tại thời điểm khám ban đầu. Chúng tôi sử dụng phương pháp hỏi ghi chế độ ăn uống, sinh hoạt của đối tượng nghiên cứu trong vòng 24 giờ, trong 1 tuần, 1 tháng...

- Tiếp theo, các đối tượng nghiên cứu được đánh giá các chỉ số nhân trắc như: cân nặng, chiều cao, tính BMI, đo vòng eo, đo vòng mông, đo huyết áp.
- Sau đó các đối tượng được xét nghiệm máu: lấy máu lúc đói định lượng: glucose, HbA1c, creatinin, cholesterol toàn phần, triglycerit, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, tổng phân tích máu, sinh hóa nước tiểu.
- Công việc đo đạc các chỉ số nhân trắc, huyết áp, khai thác tiền sử, thông tin cá nhân… theo mẫu bệnh án nghiên cứu do trực tiếp nghiên cứu sinh và 1 điều dưỡng tại phòng khám A - bệnh viện Hữu Nghị đã được tập huấn kỹ thuật thực hiện.
- Công việc khám lâm sàng, sàng lọc các bệnh lý liên quan, kê đơn thuốc, tư vấn, theo dõi điều trị, dánh giá tuân thủ điều trị… do trực tiếp nghiên cứu sinh thực hiện.

Các kỹ thuật, dụng cụ đánh giá các chỉ số nhân trắc:

- Cân nặng: Sử dụng cân OMRON (độ chính xác 0,1 kg). Trọng lượng cơ thể được ghi theo kg với một số lẻ. Đối tượng nghiên cứu được cân ngay khi đang còn nhịn đói, được yêu cầu bỏ giày, dép, mũ, quần áo nặng, đứng thẳng giữa bàn cân, không cử động, mắt nhìn thẳng, 2 tay để dọc thân mình, trọng lượng phân bố đều cả 2 chân, cân được đặt ở vị trí ổn định và bằng phẳng chắc chắn.

- Đo chiều cao đứng bằng thước đo chiều cao, độ chia chính xác tới milimet. Đối tượng được yêu cầu bỏ guốc dép, mũ, nón, nơ buộc tóc, đứng quay lưng vào thước đo. Hai gót chân sát nhau, gót chân, mông, vai, chẩm theo một đường thẳng áp sát vào thước đo, mắt nhìn thẳng, lưng thẳng, hai tay thả lỏng

tự nhiên. Người đo nhìn vào thước đọc kết quả. Chiều cao được tính theo cm với một số lẻ.

- Đo vòng eo: Đo bằng thước dây không co dãn, kết quả được ghi theo cm với một số lẻ. Vòng eo đo tương ứng với điểm giữa của bờ dưới xương sườn cuối với bờ trên mào chậu theo đường nách giữa. Đối tượng đứng ở tư thế thoải mái, hai tay buông lỏng, thở ra nhẹ nhàng.

- Đo vòng hông: Đo bằng thước dây không co dãn, kết quả được ghi theo cm với một số lẻ. Vòng hông đo tương ứng với phần lớn nhất của mông. Đối tượng đứng ở tư thế thoải mái, hai tay buông lỏng.

- Đo huyết áp: Dụng cụ sử dụng là huyết áp kế đồng hồ ALPK2 của Nhật. Đối tượng được ngồi nghỉ ngơi trước khi đo 10 - 15 phút, đo huyết áp 2 lần cách nhau 2 phút. Số đo huyết áp của đối tượng sẽ được tính là kết quả trung bình của 2 lần đo. Nếu kết quả giữa 2 lần đo chênh nhau trên 10 mmHg, hoặc huyết áp tâm thu > 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương > 90 mmHg thì đối tượng sẽ được đo lại lần thứ 3 sau 15 phút và kết quả được tính là số đo huyết áp của lần thứ 3. Kết quả ghi theo đơn vị mmHg.

2.4.2. Xét nghiệm máu, nước tiểu:

- Xét nghiệm glucose máu mao mạch: Xét nghiệm glucose máu mao mạch lúc đói và 2 giờ sau khi làm NPDNG bằng máy đo đường huyết cá nhân Lifescan của Công ty Johnson & Johnson (Mỹ), đây là loại máy đo đường huyết đã được chuẩn hóa theo máu tĩnh mạch và đã được sử dụng trong nhiều nghiên cứu. Kết quả từ một số nghiên cứu cũng cho thấy, kết quả xét nghiệm của máy này tương đương với kết quả của glucose máu mao mạch.
- Xét nghiệm sinh hóa máu: HbA1c, lipid máu, GOT, GPT, Creatinin; xét nghiệm tổng phân tích máu, nước tiểu được thực hiện tại phòng xét nghiệm khoa KCBTYC và khoa sinh hóa, huyết học bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô.

- Các xét nghiệm được làm trên hệ thống xét nghiệm đạt chuẩn: các xét nghiệm sinh hóa máu được tiến hành trên máy OLYMPUS 640, tổng phân tích máu được làm trên máy Celltac G của hãng Nihon Kohden, xét ngiệm sinh hóa nước tiểu được thực hiện trên máy Cobas U601 của hãng Roche. Các máy xét nghiệm giữa hai bệnh viện không có sự khác biệt.

2.5. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu được thu thập sẽ được xử lý theo phương pháp thống kê Y học, bằng chương trình SPSS 18.0

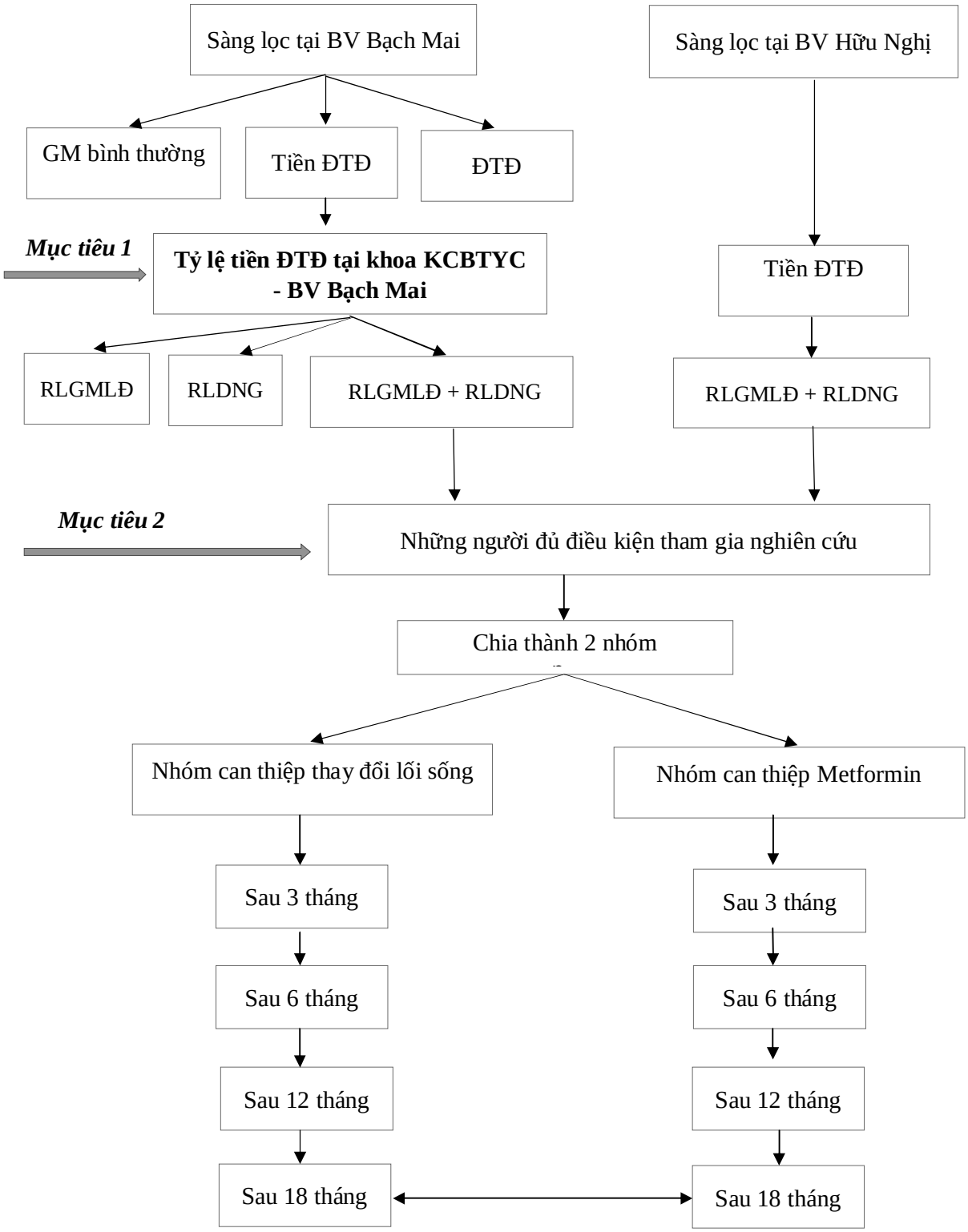
- Các biến số định tính sẽ được mô tả bằng tần suất và tỷ lệ chung cho mẫu nghiên cứu.
- Các biến định lượng được kiểm tra phân bố chuẩn trước khi phân tích bằng test các giá trị trung bình, trung vị, số tối đa, tối thiểu, độ lệch chuẩn.
- Để xử lý số liệu, chúng tôi sử dụng các test thống kê:
  + So sánh trước sau sử dụng test t ghép cặp (Paired samples T test)
  + So sánh giữa 2 nhóm độc lập sử dụng test t (Compare mean Independent - sample T test)
  + So sánh giữa các tỷ lệ sử dụng test χ^2
- Đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ với tiền ĐTĐ dùng phân tích hồi quy logistic đơn biến, đa biến. Chọn biến phụ thuộc và các biến độc lập để đưa vào phương trình hồi quy đa biến bằng phương pháp gộp vào tất cả (enter).
- Phân tích số liệu trong nghiên cứu can thiệp sử dụng phương pháp intention - to - treat analysis.
- Tỷ lệ cộng dồn mắc ĐTĐ được tính bằng phương pháp Kaplan Meier (survival analysis). Kiểm định sự khác biệt giữa các đường cong tích lũy bằng kiểm định Log-rank, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ/100 người-năm tính bằng số người mắc bệnh ĐTĐ/ tổng số năm các đối tượng nghiên cứu tham gia x 100.
- Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến sự tiến triển ĐTĐ trong nghiên cứu can thiệp: dùng Mô hình hồi quy Cox – *(Cox proportional hazards model)*.

2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Đề tài được Hội đồng chấm đề cương nghiên cứu sinh trường Đại học Y Hà Nội thông qua.
- Đối tượng nghiên cứu được thông báo về mục đích nghiên cứu.
- Các đối tượng tự nguyện tham gia quá trình nghiên cứu.
- Các đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được tư vấn thường xuyên qua điện thoại
- Những đối tượng tiến triển thành ĐTĐ typ 2 sẽ được ngừng tham gia nghiên cứu và điều trị, theo dõi như 1 bệnh nhân ĐTĐ.
- Những đối tượng có tác dụng không mong muốn, không đủ điều kiện để tiếp tục tham gia nghiên cứu sẽ được ngừng nghiên cứu.
- Thông tin của đối tượng được giữ bí mật, chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu.
- Tiến hành nghiên cứu một cách trung thực và nghiêm túc.
- Sau khi hoàn thành và bảo vệ thành công trước Hội đồng, các kết quả sẽ được công bố trên các tạp chí Y học và được sử dụng vào mục đích nâng cao sức khoẻ, hạn chế sự xuất hiện và tiến triển của bệnh ĐTĐ cho cộng đồng.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

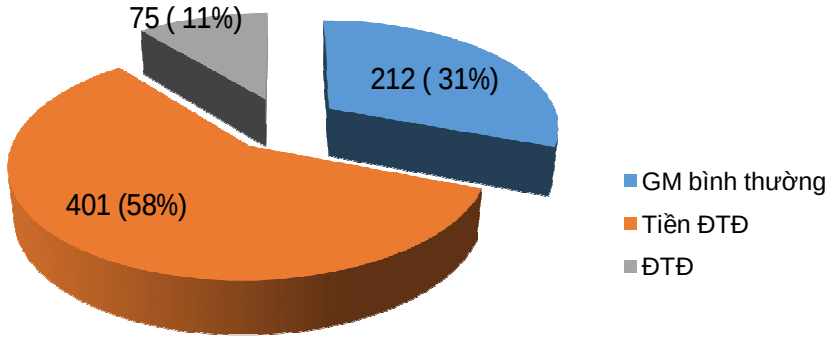


CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. TỶ LỆ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở NGƯỜI ĐẾN KHÁM TẠI KHOA KHÁM CHỮA BỆNH THEO YÊU CẦU - BỆNH VIỆN BẠCH MAI

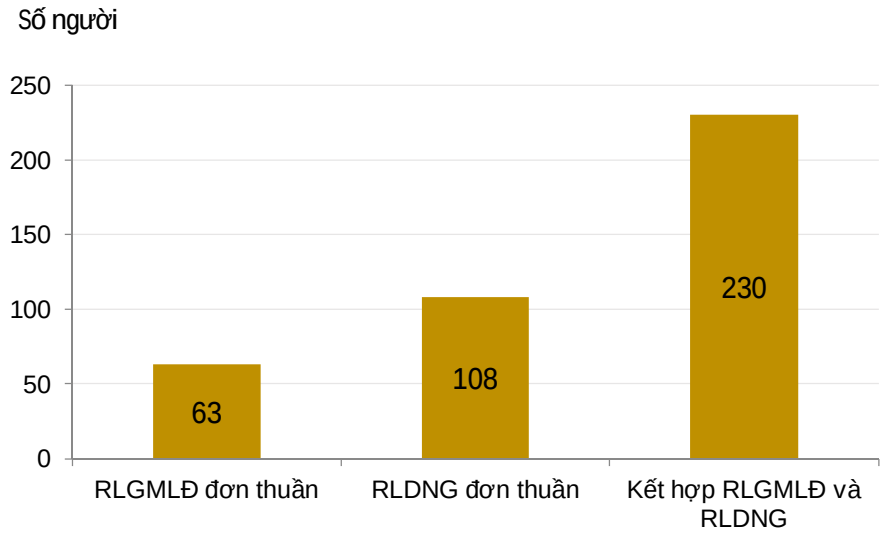
Trong thời gian từ tháng 3/2013 đến tháng 12/2013, để xác định tỷ lệ tiền ĐTĐ trong số những người đến khám tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi đã tiến hành tầm soát 688 đối tượng, các đối tượng này đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ tại mục 2.1.1, kết quả nghiên cứu thu được như sau:

3.1.1. Tỷ lệ tiền đái tháo đường



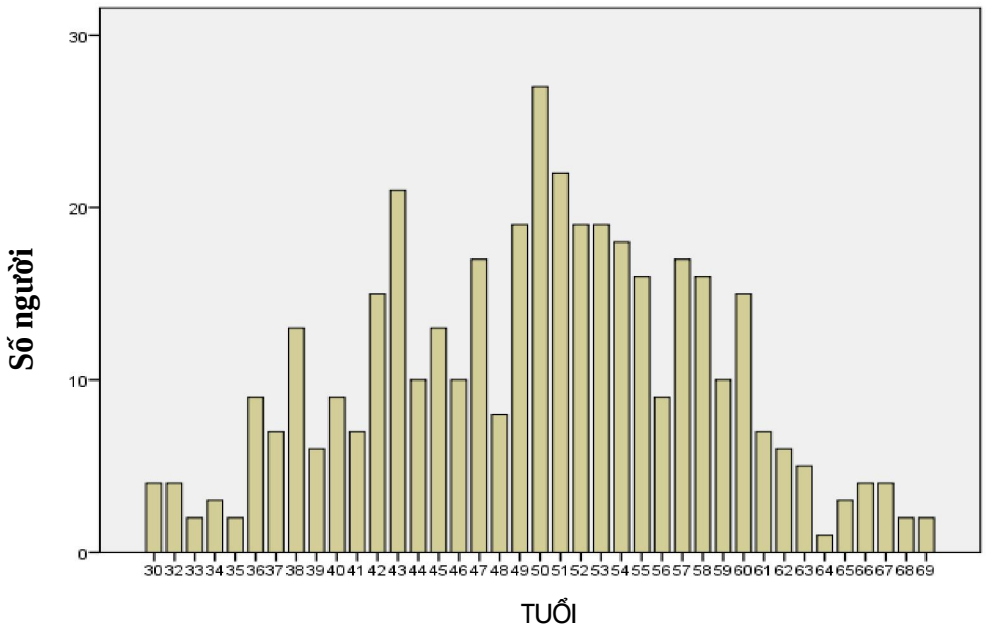
Biểu đồ 3.1: Phân bố nhóm đối tượng theo mức glucose máu

Áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của ADA 2012, sau khi tiến hành sàng lọc 688 đối tượng, kết quả cho thấy, có 75 người mắc ĐTĐ chiếm tỷ lệ 10,9%, 401 người mắc tiền ĐTĐ, chiếm tỷ lệ 58,3 % và 212 người có glucose máu ở mức bình thường, chiếm tỷ lệ 30,8 % (Biểu đồ 3.1)



Biểu đồ 3.2: Số người mắc tiền ĐTĐ

Biểu đồ 3.2: Trong số 401 người mắc tiền ĐTĐ, có 63 người chỉ có RLGMLĐ, 108 người chỉ có RLDNG và 230 người mắc cả RLGMLĐ và RLDNG, chiếm tỷ lệ 15.7 %, 26.9 % và 57.4 % tương ứng.



Biểu đồ 3.3: Phân bố độ tuổi của nhóm nghiên cứu

Nhận xét:

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu: 49,8, trong đó có 68.4% số người mắc tiền ĐTĐ nằm trong độ tuổi 40-60.

Phân tích một số đặc điểm của các nhóm đối tượng, chúng tôi có:

Bảng 3.1. Một số đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu

	Chung	**RLGMLĐ**	**RLDNG**	**Kết hợp ***
n	401	63 (15,7%)	108 (26,9%)	230 (57,4%)
Giới (nam/nữ)	112/289	31/32	12/96	69/161
Tiền sử gia đình **	48 (12%)	6 (9,5%)	13 (12,0%)	29 (12,6%)
Tiền sử ĐTĐTN/ sinh con ≥ 4kg (nữ)	44 (15,2%)	4 (12,5%)	14 (14,6%)	26 (16,1%)
Tiền sử THA	69 (17,2%)	9 (14,3%)	14 (13%)	46 (20%)

Chú thích: * *nhóm mắc kết hợp cả RLGMLĐ và RLDNG*

***: trong gia đình có người thuộc hàng thứ nhất (bố, mẹ, anh, chị, em ruột) mắc ĐTĐ typ 2*.

Bảng 3.1 cho thấy:

- Trong số 401 người tiền ĐTĐ, nữ giới chiếm 72,1%, nam giới: 27,9%.
- Tỷ lệ đối tượng có người trong gia đình (hàng thứ nhất) mắc ĐTĐ: 12%
- Tỷ lệ đối tượng nữ mắc ĐTĐ thai nghén hoặc sinh con ≥ 4kg: 15,2%
- Tỷ lệ mắc THA: 17,2%
- Giữa 3 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các yếu tố giới tính và tiền sử (kiểm định χ^2).

Bảng 3.2. Một số đặc điểm về thói quen ăn uống hàng ngày

	Chung (n= 401)	**RLGMLĐ (n = 63)**	**RLDNG (n = 108)**	**Kết hợp (n = 230)**
Giới: Nam/nữ	112/289	31/32	12/96	69/161
Chế độ ăn > 5 khẩu phần rau/trái cây/ngày	367 (91,5%)	60 (95%)	96 (88.9%)	211 (91,7%)
Uống rượu				
Mức độ vừa	51 (12,7%)	10 (15,9%)	11 (11,6%)	30 (14,2%)
Mức độ nhiều	11 (2,7%)	2 (3%)	0	9 (4%)
Hút thuốc lá				
Hàng ngày	34 (8.5%)	9 (14,3%)	5 (4,6%)	20 (8,7%)
Thỉnh thoảng	59 (14,7%)	16 (25,4%)	4 (3,7%)	39 (16,9%)
Không bao giờ	308 (76,8%)	38 (60,3%)	99 (91,7%)	171 (74,3%)

Về thói quen ăn uống hàng ngày, bảng 3.2 cho thấy:

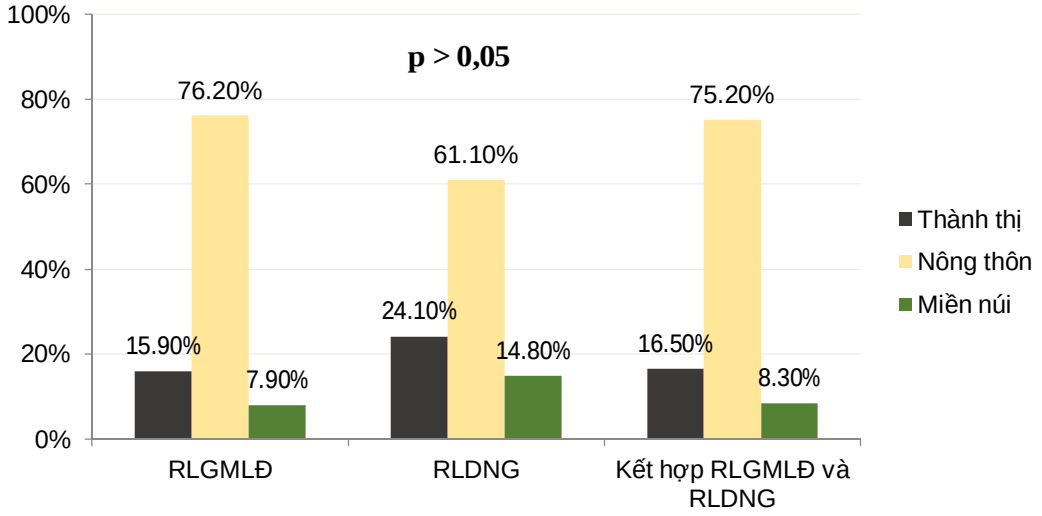
- Đa số các đối tượng trong thực đơn hàng ngày có chế độ ăn nhiều rau xanh.
- Tỷ lệ các đối tượng tiêu thụ rượu và thuốc lá mức độ vừa - nhiều hàng ngày không cao.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm (kiểm định χ^2).

Bảng 3.3. Một số đặc điểm về nơi ở, trình độ học vấn, mức độ hoạt động thể lực

	Chung (n = 401)	**RLGMLĐ (n = 63)**	**RLDNG (n = 108)**	**Kết hợp (n = 230)**
Nơi ở				
Thành thị	74 (18,5%)	10 (15,9%)	26 (24,1%)	38 (16,5%)
Nông thôn	287 (71,6%)	48 (76,2%)	66 (61,1%)	173 (75,2%)
Miền núi	40 (9,9%)	5 (7,9%)	16 (14,8%)	19 (8,3%)
Trình độ học vấn				
THPT/đại học	128 (31,9%)	14 (22,2%)	43 (38,9%)	71 (30,9%)
THCS (6-11 năm)	178 (44,4%)	35 (55,6%)	46 (42,6%)	97 (42,2%)
Tiểu học/mù chữ	95 (23,7%)	14 (22,2%)	19 (17,6%)	62 (27%)
Mức độ hoạt động thể lực				
Tĩnh tại	25 (6,2%)	2 (3,2%)	4 (3,7%)	13(5,6%)
Nhẹ	88 (21,9%)	12 (19%)	21 (19.5%)	55 (23,9%)
Trung bình	200 (49.9%)	35 (55,6%)	48 (44,4%)	117 (50,9%)
Nặng	88 (21,9%)	14 (22.2%)	35 (32.4%)	45 (19,5%)

Bảng 3.3 cho thấy:

- Trình độ học vấn của các đối tượng chiến chủ yếu là THCS (44,4%), trình độ từ THPT trở lên chiếm 31,9%, và tiểu học chiếm 23,7%.
- Đa số các đối tượng trong nghiên cứu hoạt động thể lực mức độ trung bình, chỉ có 6,2% các đối tượng có lối sống tĩnh tại.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm (kiểm định χ^2).



Biểu đồ 3.4: Phân bố nơi ở các nhóm tiền ĐTĐ

Biểu đồ 3.4 cho thấy: Phần lớn các đối tượng sống tại nông thôn đồng bằng bắc bộ, giữa các nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.1.2. So sánh chỉ số nhân trắc và huyết áp của các nhóm tiền đái tháo đường

Bảng 3.4. Các chỉ số nhân trắc của 3 nhóm tiền ĐTĐ

	RLGMLĐ (n = 63)	**RLDNG (n = 108)**	**Kết hợp (n = 230)**
Tuổi	47,92 ±8,42 †	48,24 ±7,2 †	51,07 ± 8,57
BMI (kg/m^2)	23,63 ± 2,45	23,28 ± 2,59	23,3 ± 2,82
Chỉ số B/H	0,88 ± 0,05	0,87 ± 0,04	0,88 ± 0,04

Chú thích: † p < 0,05 so với nhóm kết hợp RLGMLĐ và RLDNG (Independent sample T test)

Bảng 3.4 cho thấy:

- Độ tuổi trung bình của nhóm chỉ RLGMLĐ và nhóm chỉ RLDNG thấp hơn so với độ tuổi trung bình của nhóm kết hợp cả RLGMLĐ-RLDNG có ý nghĩa thống kê (p < 0,05 - Independent sample T test) .
- Các chỉ số BMI, chỉ số vòng bụng/vòng hông của 3 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05 - Independent sample T test).

Bảng 3.5. Chỉ số huyết áp của 3 nhóm tiền ĐTĐ

	RLGMLĐ (n = 63)	**RLDNG (n = 108)**	**Kết hợp (n = 230)**
HATT (mmHg)	121,6± 7,58	120,16± 18,9 *	125,79±19,16
HATTR (mmHg)	79,38 ± 9,97	78,89 ± 11,06	81,1 ± 11.71

*Chú thích: *: p < 0,05 so với nhóm kết hợp RLGMLĐ và RLDNG (Compare mean Independent - sample T test).*

Bảng 3.5 cho thấy:

- Nhóm RLDNG có chỉ số HA tâm thu thấp hơn so với nhóm kết hợp RLGMLĐ-RLDNG, có ý nghĩa thống kê (p < 0,05 - Compare mean - Independent sample T test).
- Không có sự khác biệt về chỉ số HA tâm trương giữa 3 nhóm (p > 0,05 - Compare mean - Independent sample T test).

3.1.3. So sánh chỉ số lipid máu của các nhóm tiền đái tháo đường

Bảng 3.6. Các chỉ số lipid máu của 3 nhóm tiền ĐTĐ

	RLGMLĐ (n = 63)	**RLDNG (n = 108)**	**Kết hợp (n = 230)**
Cholesterol TP (mmol/l)	4,99 ± 1,07 *	5,3 ± 1,19	5,34 ± 1,12
HDL - C (mmol/l)	1,23 ± 0,37	1,23 ± 0,31	1,26 ± 0,49
LDL - C (mmol/l)	2,83 ± 0,83 *	3,14 ± 0,97	3,38 ± 1,62
Triglycerid(mmol/l)	2,09 ± 1,6	2,2 ± 2,04	2,21 ± 2.03

*Chú thích: * p < 0,05 so với nhóm kết hợp RLGMLĐ và RLDNG (Independent - sample T test). Cholesterol TP: Cholesterol toàn phần; HDL-C: HDL cholesterol; LDL-C: LDL cholesterol.*

Bảng 3.6 cho thấy:

- Khi so sánh các chỉ số lipid giữa các nhóm, kết quả cho thấy, các chỉ số Cholesterol toàn phần, LDL – C, và Triglycerid thấp nhất ở nhóm RLGMLĐ sau đó đến nhóm RLDNG và cao nhất là ở nhóm mắc kết hợp cả RLGMLĐ với RLDNG.
- Tuy nhiên chúng tôi chỉ tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 chỉ số: cholesterol toàn phần và LDL-C của nhóm RLGMLĐ thấp hơn so với nhóm kết hợp RLGMLĐ-RLDNG, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ - Compare mean Independent - sample T test). Ngoài ra không thấy có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê về các chỉ số lipid máu của các nhóm còn lại ($p > 0,05$).

3.1.4. Các yếu tố nguy cơ của tiền đái tháo đường

3.1.4.1. Phân tích hồi quy đơn biến

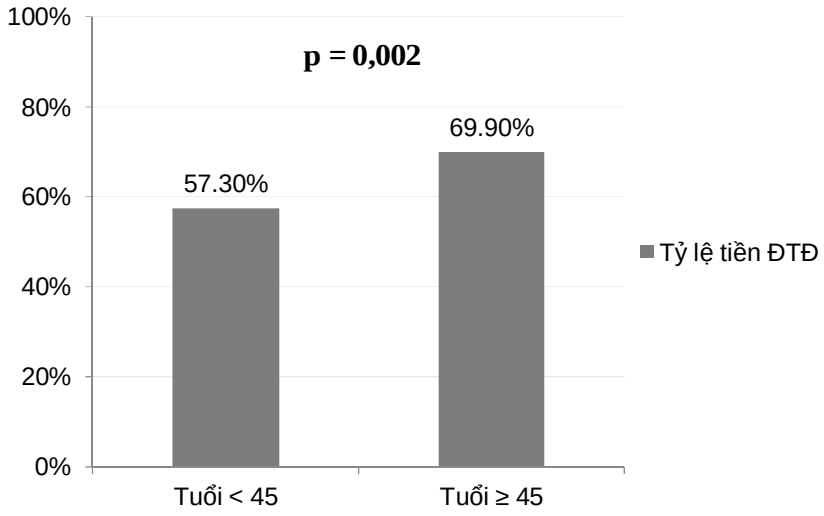
Bảng 3.7. Liên quan tiền ĐTĐ và một số yếu tố nguy cơ

(Phân tích Hồi quy Logistic đơn biến)

		Tiền ĐTĐ (n = 401)	**GM bình thường (n = 212)**	**OR (CI 95%)**	**p**
Tuổi ≥ 45	Có	276	119	1,7 (1,2 - 2,4)	**p < 0,05**
	Không	125	93		
Tiền sử THA	Có	69	15	2,7 (1,5 - 4,9)	**p < 0,05**
	Không	332	197		
Tiền sử ĐTĐTN /sinh con ≥ 4kg	Có	44	13	1,6 (0,8 - 3,1)	p > 0,05
	Không	245	116		
Tiền sử gia đình*	Có	48	16	1,7 (0,9 - 3,0)	p > 0,05
	Không	353	196		
BMI ≥ 23	Có	202	122	0,8 (0,5 - 1,0)	p > 0,05
	Không	199	90		
Tỷ số B/H cao	Có	310	154	1,3 (0,9 - 1,9)	p > 0,05
	Không	91	58		
Chế độ ăn < 5 khẩu phần rau/ngày	Có	34	16	1,2 (0,6 - 2,1)	p > 0,05
	Không	367	196		
Uống rượu mức độ nhiều	Có	11	5	1,2 (0,4 - 3,4)	p > 0,05
	Không	390	207		
Hút thuốc lá hàng ngày	Có	34	15	1,2 (0, 6- 2,3)	p > 0,05
	Không	367	197		
Lối sống tĩnh tại	Có	25	12	1,1 (0,5 - 2,2)	p > 0,05
	Không	376	200		

*Chú thích: *: trong gia đình có người thuộc hàng thứ nhất mắc ĐTĐ typ 2.*

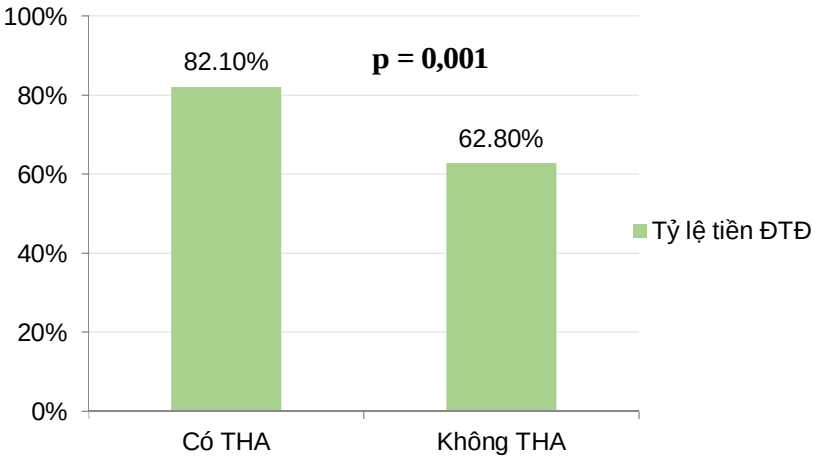
Bảng 3.7 cho thấy: Khi phân tích hồi quy logistic đơn biến của các yếu tố nguy cơ đối với khả năng mắc bệnh tiền ĐTĐ có kết quả: 2 yếu tố, tuổi ≥ 45 và mắc bệnh THA là yếu tố nguy cơ mắc tiền ĐTĐ.



Biểu đồ 3.5: Tỷ lệ tiền ĐTĐ theo nhóm tuổi

Biểu đồ 3.5 cho thấy:

- Tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ trong nhóm người ≥ 45 tuổi chiếm 69,9%, trong khi ở nhóm < 45 tuổi chỉ có 57,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,002 (kiểm định χ^2).



Biểu đồ 3.6: Tỷ lệ tiền ĐTĐ theo nhóm THA

Biểu đồ 3.6 cho thấy:

- Tỷ lệ tiền ĐTĐ ở nhóm có THA chiếm 82,1%, ở nhóm không THA 62,8%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,001 (kiểm định χ^2).

Khi phân tích hồi quy đa biến, chúng tôi có kết quả sau:

Bảng 3.8. Liên quan tiền ĐTĐ và một số yếu tố nguy cơ (Phân tích Hồi quy Logistic đa biến)

YTNC	OR (CI 95%)	p
Tuổi ≥ 45	1,26 (0,80 – 1,99)	p > 0.05
Tiền sử THA	***2,89 (1,29 – 6,46)***	***p < 0.05***
Tiền sử sinh con > 4kg / ĐTĐTN (nữ)	1,81 (0,92 – 3,56)	p > 0.05
Tiền sử gia đình	1,82 (0,83 – 3,98)	p > 0.05
BMI ≥ 23	0,74 (0,48 – 1,14)	p > 0.05
Tỷ số B/H cao	0,41 (0,13 – 1,29)	p > 0.05

*Chú thích: *: trong gia đình có người thuộc hàng thứ nhất (bố, mẹ, anh, chị, em ruột) mắc ĐTĐ typ 2.*

Kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy chỉ có yếu tố nguy cơ THA có mối liên quan độc lập đến tỷ lệ mắc bệnh tiền ĐTĐ (bảng 3.8).

3.2. HIỆU QUẢ CAN THIỆP METFORMIN VÀ THAY ĐỔI LỐI SỐNG Ở NGƯỜI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Sau khi sàng lọc từ 1100 đối tượng đến khám tại 2 bệnh viện, (688 đối tượng tại khoa KCBTYC - bệnh viện Bạch Mai và 412 đối tượng tại phòng khám A

- Bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô), chỉ có 184 người tiền ĐTĐ đáp ứng đủ điều kiện (mục 2.1. và 2.2) và đồng ý tham gia nghiên cứu can thiệp.

184 đối tượng này được chia làm 2 nhóm: nhóm can thiệp bằng thay đổi lối sống (nhóm CT TĐLS – 94 người) và nhóm can thiệp thay đổi lối sống kết hợp với điều trị metformin 500mg/ngày (nhóm CT TĐLS + metformin – 90 người).

3.2.1. Diễn biến nghiên cứu

Bảng 3.9. Diễn biến nghiên cứu

Đặc điểm	Chung	Nhóm CT TĐLS	Nhóm CT TĐLS + metformin
Số người tham gia nghiên cứu			
Bắt đầu nghiên cứu	184	94 (51,1%)	90 (48,9%)
Sau 3 tháng	144	74	70
Sau 6 tháng	126	65	61
Sau 12 tháng	105	56	49
Sau 18 tháng	83	42	41
Số người bỏ nghiên cứu	86 (46,7%)	44 (46,8%)	42 (46,7%)
Số người ngừng nghiên cứu	15 (8,1%)	8 (8,5%)	7 (7,8%)
Chẩn đoán ĐTĐ	12	8	4
Không dung nạp thuốc	3	0	3
Thời gian theo dõi dài nhất (tháng)		41,2	37,3

Chú thích: CT: can thiệp. TĐLS: thay đổi lối sống

184 đối tượng thuộc 2 nhóm nghiên cứu được tiến hành can thiệp trong thời gian 18 tháng và tái khám định kỳ. Tuy nhiên, qua quá trình theo dõi, tỷ lệ bỏ nghiên cứu chung của cả 2 nhóm sau 18 tháng: 46,7%.

Ngoài ra, có 3 đối tượng phải ngừng tham gia nghiên cứu vì không dung nạp thuốc, trong đó có 2 bệnh nhân bị đi ngoài phân lỏng và 1 bệnh nhân bị giảm cân nhiều (bệnh nhân lo lắng, đã xét nghiệm kiểm tra loại trừ các lý do khác).

Có 4 đối tượng trong nhóm can thiệp bằng TĐLS + metformin và 8 đối tượng trong nhóm can thiệp thay đổi lối sống phải ngừng tham gia nghiên cứu vì được chẩn đoán ĐTĐ typ 2 (trong thời gian từ lần tái khám thứ 1 đến lần tái khám thứ 3, trước thời điểm tái khám mốc 18 tháng) – áp dụng theo tiêu chuẩn mục 2.10.3

3.2.2. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu trước can thiệp

Bảng 3.10: Một số đặc điểm của 2 nhóm can thiệp

	Chung (n=184)	**Nhóm CT TĐLS (n=94)**	**Nhóm CT TĐLS + metformin (n=90)**	**p (χ^2)**
n	184	94	90	p > 0,05
Tuổi TB	54,82 ± 6.65	55,72 ± 6.31	53,87 ± 6.89	p > 0,05
Số người trong độ tuổi				
30-44	15 (8,2%)	5 (5,3%)	10 (11,1%)	p > 0,05
45-59	123 (66,8%)	64 (68,1%)	59 (65,6%)	p > 0,05
60-69	46 (25%)	25 (25,6%)	21 (23,3%)	p > 0,05
Giới				
Nam	94 (51,1%)	52 (55,3%)	42 (46,7%)	p > 0,05
Nữ	90 (48,9%)	42 (44,7%)	48 (53,3%)	p > 0,05

Chú thích: CT: can thiệp. TĐLS: thay đổi lối sống

Bảng 3.10 cho thấy:

- Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu: 54,8
- Nữ giới chiếm 48,9%
- Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về độ tuổi, giới tính (p > 0,05 - kiểm định χ^2).

Bảng 3.11: Đặc điểm tiền sử, nơi ở, học vấn của nhóm can thiệp

	Chung (n =184)	**Nhóm can thiệp TĐLS (n=94)**	**Nhóm CT TĐLS + metformin (n=90)**	**p (χ^2)**
Tiền sử gia đình *	65 (35,3%)	35 (37,2%)	30 (33,3%)	p >0,05
Tiền sử ĐTĐTN / sinh con ≥ 4kg (nũ)	17 (18,9%)	6 (14,3%)	11 (22,9%)	p >0,05
Tiền sử THA	52 (28,3%)	32 (34%)	20 (22,2%)	p >0,05
Nơi ở				
Thành thị	113(61,4%)	64 (68,1%)	49 (54,4%)	p >0,05
Nông thôn	68 (37%)	30 (31,9%)	38 (42,2%)	p >0,05
Miền núi	3 (1,6%)	3 (3,3%)	0 (0%)	
Trình độ học vấn				
THPT/đại học	141(76,6%)	78 (83%)	63 (70%)	p >0,05
THCS(6-11năm)	35 (19%)	14 (14,9%)	21 (23,3%)	p >0,05
Tiểu học/mù chữ	8 (4,4%)	2 (2,1%)	6 (6,7%)	

*Chú thích: *: trong gia đình có người thuộc hàng thứ nhất 1 mắc ĐTĐ typ 2*

Bảng 3.11 cho thấy:

- 33% các đối tượng có tiền sử gia đình có người mắc ĐTĐ typ 2.
- 61,4% các đối tượng sống tại khu vực thành thị
- 76,6% các đối tượng có trình độ học vấn từ THPT trở lên.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu (p > 0,05 - kiểm định χ^2).

Bảng 3.12. Một số đặc điểm về hành vi của nhóm can thiệp

Đặc điểm	**Chung (n=184)**	**Nhóm CT TĐLS (n=94)**	**Nhóm CT TĐLS + metformin (n=90)**	**p (χ^2)**
Hút thuốc lá				
Hàng ngày	20 (10,8%)	12 (12,8%)	8 (8,9%)	p > 0,05
Thỉnh thoảng	45 (24,4%)	25 (26,6%)	20 (22,2%)	p > 0,05
Không bao giờ	119(64,6%)	61 (64,9%)	58 (64,4%)	p > 0,05
Uống rượu				
Mức độ vừa	24 (13%)	13 (13,8%)	11 (12,2%)	p > 0,05
Mức độ nhiều	15 (8,1%)	9 (9,5%)	6 (6,7%)	p > 0,05
Chế độ ăn > 5 khẩu phần rau/ ngày	176(95,6%)	90 (95,7%)	86 (95,5%)	p > 0,05
Mức độ hoạt động thể lực				
Tĩnh tại	20 (10,9%)	11 (11,7 %)	9 (10 %)	p > 0,05
Nhẹ	62 (33,7%)	36 (38,3%)	26 (28,9%)	p > 0,05
Trung bình	88 (47,8%)	41 (43,6%)	47 (52,2%)	p > 0,05
Nặng	14 (7,6%)	6 (6,4%)	8 (8,9%)	p > 0,05

Bảng 3.12 cho kết quả:

- Tỷ lệ đối tượng hút thuốc lá hàng ngày 10,8%, uống rượu mức độ nhiều 8,1%.
- Chỉ có 10,9% đối tượng có lối sống tĩnh tại, đa số có thói quen ăn nhiều rau xanh/trái cây hàng ngày (95,6%)
- Giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm hành vi ($p > 0,05$ – kiểm định χ^2).

Bảng 3.13. Đặc điểm nhân trắc, huyết áp của nhóm can thiệp

Chỉ số	Chung (n=184)	Nhóm CT TĐLS (n=94)	Nhóm CT TĐLS + metformin (n=90)	p
BMI (kg/m^2)	23,88 ± 2,61	23,86 ± 2,35	23,90 ± 2,87	p > 0,05
VB (cm)	86,11 ± 7,72	86,19 ± 7,51	86,03 ± 7,96	p > 0,05
Tỷ số B/H	0,899 ± 0.058	0,900 ± 0,054	0.898 ± 0,063	p > 0,05
HATT (mmHg)	122,55 ± 14,61	122,01 ± 14,90	123,12 ± 14,36	p > 0,05
HATTR (mmHg)	78,72 ± 8,65	78,18 ± 9,67	79,30 ± 7,43	p > 0,05

Chú thích: *CT: can thiệp; TĐLS: thay đổi lối sống*

Bảng 3.13 cho thấy: chỉ số nhân trắc và huyết áp của 2 nhóm tương đương nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$ - Compare mean Independent - sample T test).

Bảng 3.14: Chỉ số xét nghiệm sinh hóa – huyết học – nước tiểu trước can thiệp

Chỉ số xét nghiệm	Chung (n= 184)	Nhóm CT TĐLS (n=94)	Nhóm CT TĐLS + Metformin (n=90)	p
Cho TP ^	5,40 ±0,98	5,38± 1,02	5,42 ± 0,92	p > 0,05
HDL – C ^	1,17 ± 0,31	1,16 ± 0,32	1,17 ± 0,30	p > 0,05
LDL – C ^	3,12 ± 0,93	3,13± 0,95	3,10 ± 0,91	p > 0,05
Triglycerid ^	2,53 ± 1,74	2,48 ± 1,78	2,58 ± 1,71	p > 0,05
Creatinin[¥]	79,14 ±17,89	81,70 ±19,53	76,53 ±15,73	p > 0,05
AST/GOT(UI/l)	25,32 ± 7,57	25,57 ± 8.13	25,06 ± 6,99	p > 0,05
ALT/GPT (UI/l)	24,07 ±12,00	24,95 ±12,98	23,17 ±10,91	p > 0,05
Hemoglobin [¶]	138,83±10,06	138,39±10,21	139,224±10,11	p > 0,05
Protein niệu (+)	0	0	0	p > 0,05
Glucose niệu(+)	0	0	0	p > 0,05

Chú thích: ChoTP: Cholesterol toàn phần. CT: can thiệp; TĐLS: thay đổi lối sống. ^: mmol/l: [¥]: µmol/l; [¶]: g/l.

Kết quả từ bảng 3.14 cho thấy:

- Các chỉ số xét nghiệm chức năng gan, thận của các đối tượng nghiên cứu trước can thiệp đều nằm trong giới hạn bình thường, không có đối tượng nào bị thiếu máu.

- Các kết quả xét nghiệm về chức năng gan, thận, xét nghiệm lipid máu, hemoglobin của cả 2 nhóm tương đương nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0.05 - Compare mean Independent sample T test).
- Tất cả các đối tượng trước can thiệp có kết quả xét nghiệm Protein/niệu, glucose/niệu âm tính.

Bảng 3.15. Chỉ số glucose máu trước can thiệp

Chỉ số xét nghiệm	**Chung (n= 184)**	**Nhóm CT TĐLS (n=94)**	**Nhóm CT TĐLS + metformin (n=90)**	**p**
GM lúc đói (mmol/l)	6,11 ± 0,38	6,06± 0,38	6,16 ± 0,38	p > 0,05
GM sau 2h NPDNG (mmol/l)	9,53 ± 0,88	9,51± 0,81	9,54 ± 0,95	p > 0,05
HbA1c (%)	5,69 ± 0,39	5,68± 0,37	5,72 ± 0,42	p > 0,05

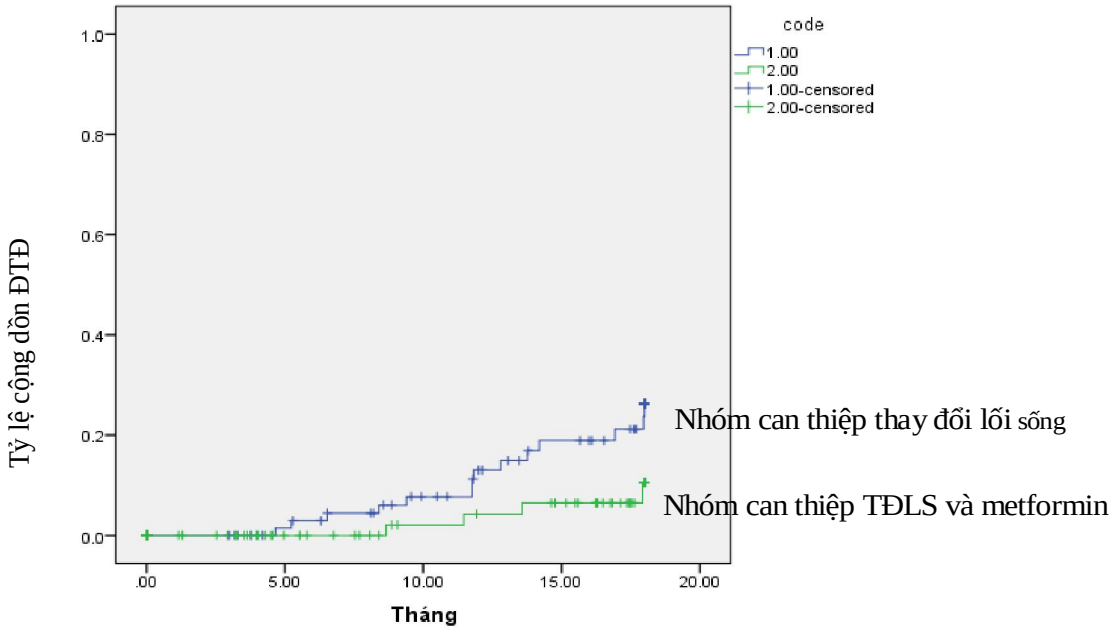
Chú thích: GM: glucose máu; CT: can thiệp; TĐLS: thay đổi lối sống.

Bảng 3.15 cho thấy, các chỉ số xét nghiệm glucose máu trước can thiệp ở cả 2 nhóm là tương đương nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05 - Compare mean Independent sample T test)

3.2.3. Kết quả can thiệp

Thời gian theo dõi dài nhất 41,5 tháng ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống và 37,3 tháng ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin. Tuy nhiên số lượng đối tượng nghiên cứu giảm dần, do đó chúng tôi lấy số liệu tại thời điểm 18 tháng để đảm bảo đủ số lượng mẫu nghiên cứu.

3.2.3.1. Tỷ lệ cộng dồn đái tháo đường



Chú thích: đường màu xanh lơ: nhóm can thiệp thay đổi lối sống; đường màu xanh lá cây: nhóm can thiệp TĐLS và metformin

Biểu đồ 3.7: Tỷ lệ cộng dồn ĐTĐ (Kaplan Meier)

Biểu đồ 3.7 cho thấy:

- Tỷ lệ ĐTĐ cộng dồn tại thời điểm 18 tháng là 26,3% ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống và 10,6 % ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin, sự khác biệt này có ý nghĩ thống kê (p = 0,044 - log rank test).
- Tỷ lệ ĐTĐ ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống: 16,6 /100 người-năm, ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin: 5,4 /100 người-năm.

3.2.3.2. Hiệu quả can thiệp trên glucose máu

Bảng 3.16. Chỉ số glucose máu của 2 nhóm trước và sau can thiệp

	Thời gian		**Nhóm CT TĐLS**		**Nhóm CT TĐLS + metformin**	
Gluocse máu lúc đói (mmol/l)	Trước can thiệp		n = 94	6,06 ± 0,38	n = 90	6,16 ±0,38
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	6,03± 0,53	n = 70	5,92 ± 0,53 *
		6 tháng	n = 65	5,99 ± 0,54	n =61	5,78 ± 0,52 *
		12 tháng	n = 56	6,02 ± 0,66	n = 49	5,80 ± 0,54 *
		18 tháng	n = 42	5,98 ± 0,53	n = 41	5,84 ± 0,55 *
GM sau 2h NPDNG (mmol/l)	Trước can thiệp		n = 94	9,51 ± 0,81	n = 90	9,54 ± 0,95
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	9,41 ± 1,42	n = 70	9,12 ± 1,41 *
		6 tháng	n = 65	9,34 ± 1,81	n = 61	8,98 ± 1,65 *
		12 tháng	n = 56	9,36 ± 1,55	n = 49	9,04 ± 1,80 *
		18 tháng	n = 42	9,41 ± 1,41	n = 41	9,12 ± 1,61
HbA1c (%)	Trước can thiệp		n = 94	5,68± 0,37	n = 90	5,72± 0,42
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	5,64 ± 0,39	n = 70	5,68 ± 0,44
		6 tháng	n = 65	5,63 ± 0,44	n = 61	5,62 ± 0,43
		12 tháng	n = 56	5,64 ± 0,41	n = 49	5,63 ± 0,39
		18 tháng	n = 42	5,65 ± 0,42	n = 41	5,63 ± 0,36

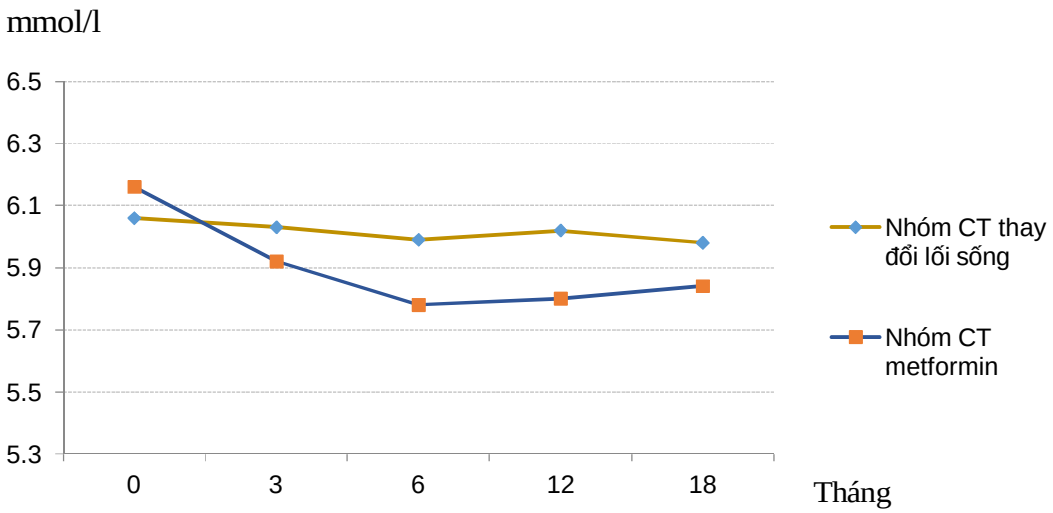
<u>Chú thích</u>: ** : p < 0,05 so với thời điểm trước can thiệp (so sánh từng cặp)*

GM: glucose máu; CT: can thiệp; TĐLS: thay đổi lối sống.

Bảng 3.16 cho thấy:

- Ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin, chỉ số GM lúc đói và GM sau NPDNG tại thời điểm 3, 6, 12, 18 tháng đều giảm hơn so với thời điểm trước can thiệp có ý nghĩa thống kê, (p < 0,05 - so sánh từng cặp). Chỉ số HbA1c giảm so với thời điểm trước can thiệp nhưng không có ý nghĩa thống kê.
- Ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống, không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số glucose máu lúc đói, sau 2h NPDNG và HbA1c khi so sánh giữa các thời điểm (p > 0,05 - so sánh từng cặp).

Glucose máu lúc đói

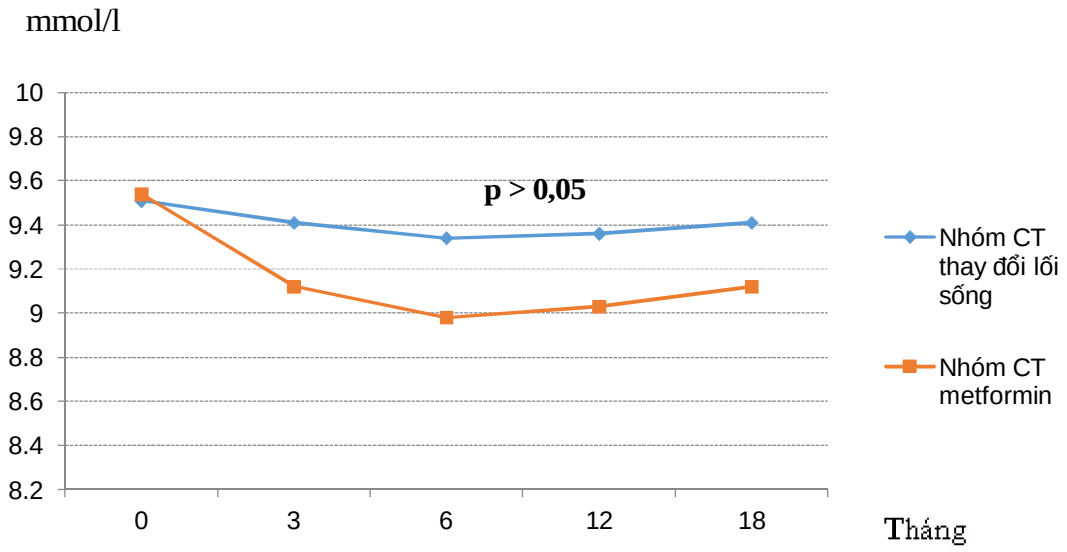


Biểu đồ 3.8. Chỉ số glucose máu lúc đói của 2 nhóm can thiệp

Biểu đồ 3.8 cho thấy:

- Chỉ số GM lúc đói ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin thấp hơn so với nhóm can thiệp thay đổi lối sống tại các thời điểm sau can thiệp.
- Chỉ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số glucose máu lúc đói giữa 2 nhóm tại thời điểm 6 tháng sau can thiệp (p = 0,039- independent samples T test)

Glucose máu sau 2h làm NPDNG

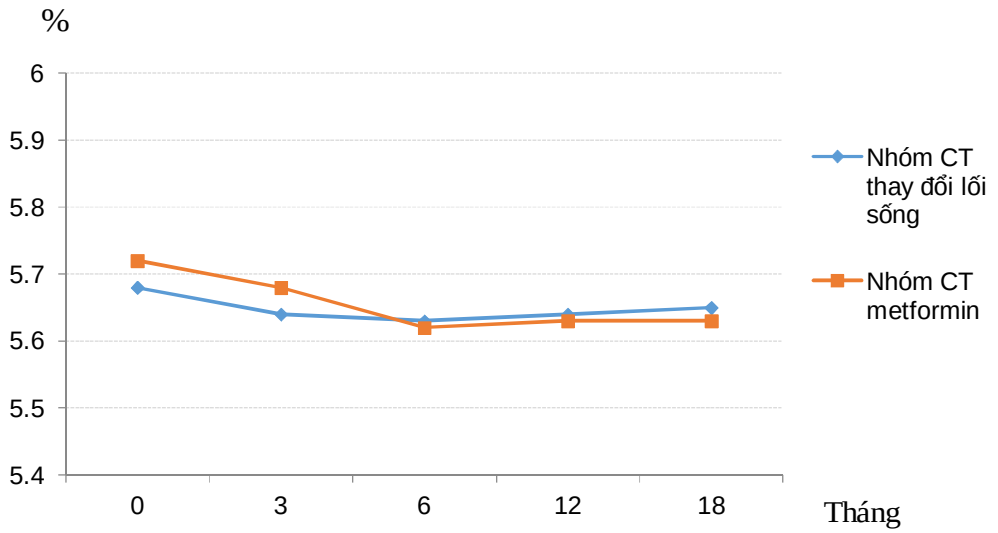


Biểu đồ 3.9. Chỉ số glucose máu sau NPDNG của 2 nhóm can thiệp

Biểu đồ 3.9 cho thấy:

- Chỉ số GM sau NPDNG ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin thấp hơn so với nhóm can thiệp thay đổi lối sống tại các thời điểm sau can thiệp
- Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số glucose máu sau 2h NPDNG giữa 2 nhóm can thiệp tại cùng mốc thời gian (p > 0,05) (independent samples T test)

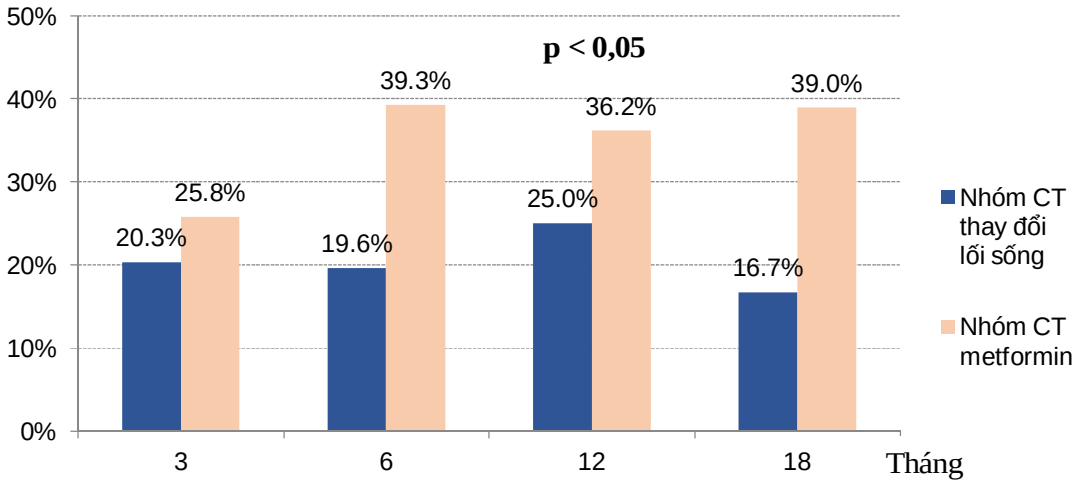
HbA1c



Biểu đồ 3.10. Chỉ số HbA1c của 2 nhóm can thiệp

Biểu đồ 3.10 cho thấy: Không có sự khác biệt về nồng độ HbA1c giữa 2 nhóm can thiệp ở các mốc thời điểm 3, 6, 12, 18 tháng (p > 0,05). (independent samples T test)

Ø Chỉ số gluose máu lúc đói bình thường

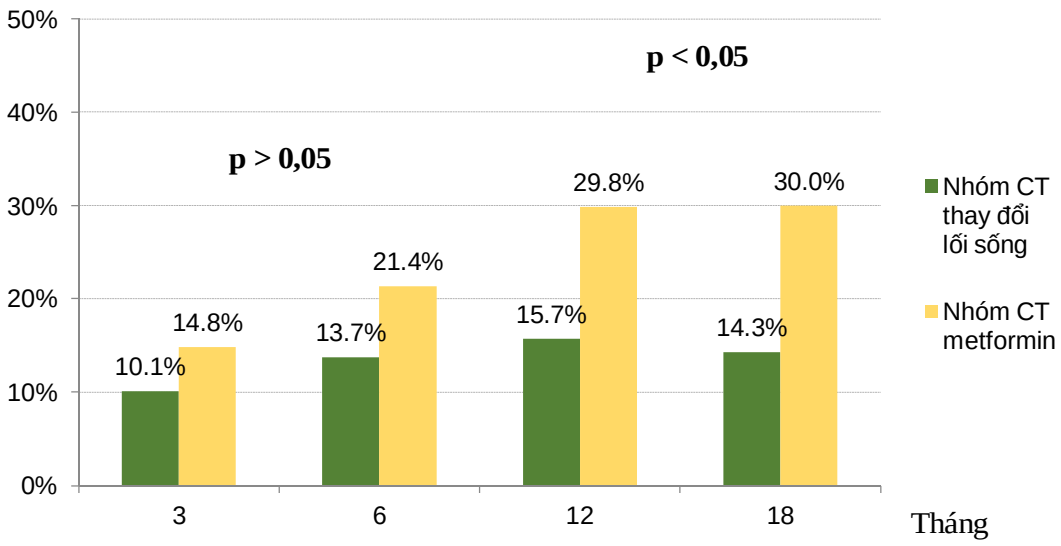


Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ đối tượng có chỉ số glucose máu lúc đói ở mức bình thường

Kết quả biểu đồ 3.11 cho thấy:

- Trước can thiệp, không có người nào có chỉ số glucose máu bình thường, nhưng sau 3, 6, 12, 18 tháng, ở cả 2 nhóm đều xuất hiện những người có mức glucose máu lúc đói trở về ngưỡng bình thường.
- Tuy nhiên, ở nhóm can thiệp bằng TĐLS + metformin, % số người có chỉ số glucose máu lúc đói bình thường cao hơn nhóm can thiệp thay đổi lối sống, khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 6, 12 và 18 tháng với (p< 0,05) (kiểm định χ^2).

Ø Chỉ số gluose máu sau NPDNG bình thường

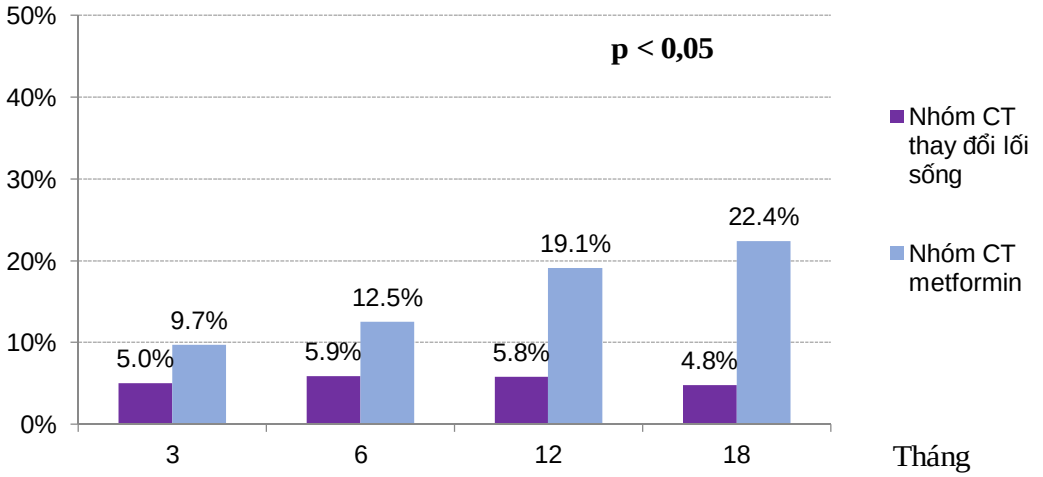


Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ đối tượng có chỉ số glucose máu sau NPDNG ở mức bình thường

Biểu đồ 3.12 cho thấy:

- Sau can thiệp, tỷ lệ người có mức GM sau NPDNG ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin cao hơn ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống
- Khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ có tại thời điểm 12, 18 tháng sau can thiệp ($p < 0,05$ - kiểm định χ^2).

Chỉ số glucose máu lúc đói và glucose máu sau NPDNG bình thường



Biểu đồ 3.13. Số người có chỉ số GM lúc đói và sau NPDNG ở mức bình thường

Biểu đồ 3.13:

Sau can thiệp TĐLS + metformin, số người có cả GMLĐ và GM sau NPDNG ở mức bình thường tăng dần, và cao hơn so với nhóm can thiệp thay đổi lối sống. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê có ở thời điểm 12 và 18 tháng ($p < 0,05$ - kiểm định χ^2).

3.2.3.3. Hiệu quả can thiệp trên chỉ số nhân trắc

Bảng 3.17. Chỉ số nhân trắc trước và sau can thiệp

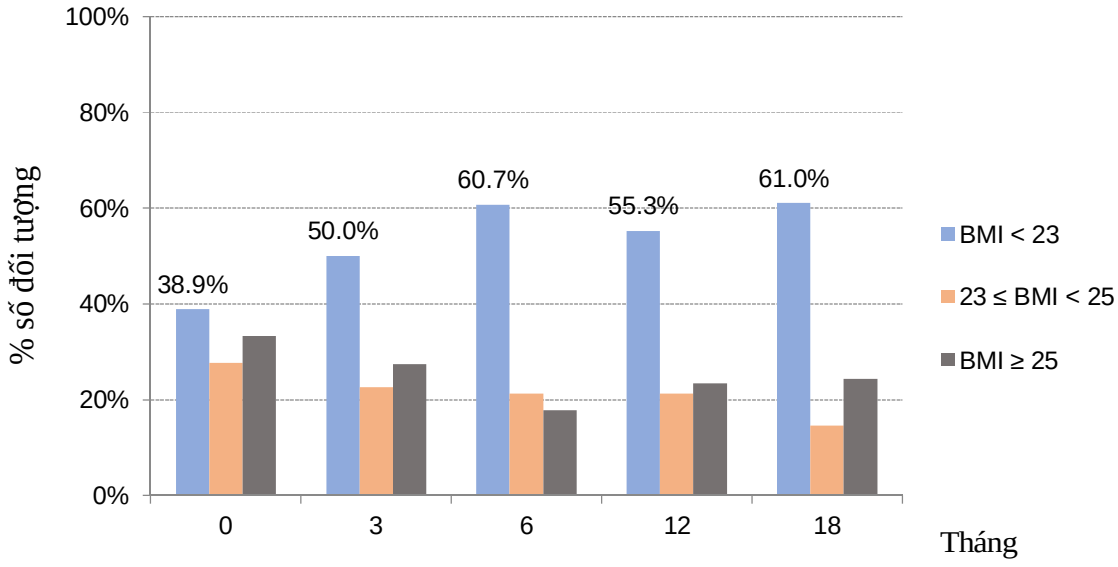
	Thời gian		**Nhóm CT TĐLS**		**Nhóm CT TĐLS + metformin**	
BMI (kg/m^2)	Trước can thiệp		n = 94	23,86 ± 2,35	n = 90	23,90 ± 2,87
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	23,75 ± 2,31	n = 70	23,57 ± 2,72*
		6 tháng	n = 65	23,84 ± 2,29	n = 61	23,27±2,59
		12 tháng	n = 56	23,95± 2,88	n = 49	23,31±2,13
		18 tháng	n = 42	23,85±2,60	n = 41	23,41±2,04
VB (cm)	Trước can thiệp		n = 94	86,19 ± 7,51	n = 90	86,03 ±7,96
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	86,15± 7,42	n = 70	85,14 ± 6,91*
		6 tháng	n = 65	86,12 ± 7,19	n = 61	84,51 ± 9,99
		12 tháng	n = 56	86,23±7,70	n = 49	84,53 ± 7,54
		18 tháng	n = 42	86,17± 7,62	n = 41	84,57 ± 7,19
Tỷ số VB/VH	Trước can thiệp		n = 94	0,90 ± 0,05	n = 90	0,898 ± 0,063
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	0,897 ± 0,055	n = 70	0,891 ± 0,053
		6 tháng	n = 65	8,898 ± 0,048	n = 61	0,89 ± 0,051*
		12 tháng	n = 56	0,898 ± 0,052	n = 49	0,88 ± 0,055
		18 tháng	n = 42	0,900 ± 0,05	n = 41	0,886 ± 0,054

*Chú thích: * p < 0,05 so với thời điểm trước nghiên cứu (so sánh từng cặp).*

Bảng 3.17 cho thấy:

- Ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin: các chỉ số BMI, vòng bụng, tỷ số vòng bụng/vòng hông sau can thiệp đều giảm so với thời điểm trước nghiên cứu, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ có ở chỉ số BMI, VB tại thời điểm 3tháng; VB/VH tại thời điểm 6 tháng ($p < 0,05$). (so sánh từng cặp – Paired samples T test).
- Ở nhóm can thiệp TĐLS, không thấy có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về các chỉ số nhân trắc.
- Vòng bụng của nhóm can thiệp TĐLS + metformin thấp hơn so với nhóm can thiệp thay đổi lối sống tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). (independent samples T test)

Chỉ số BMI trước và sau can thiệp của nhóm can thiệp TĐLS + metformin



Biểu đồ 3.14. Tỷ lệ các nhóm BMI khác nhau tại các thời điểm trước và sau can thiệp của nhóm can thiệp TĐLS + metformin.

Biểu đồ 3.14 cho thấy:

Tỷ lệ người có BMI < 23 sau can thiệp tăng hơn lúc trước can thiệp, đặc biệt tại thời điểm sau can thiệp 6 tháng, tuy nhiên sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, (p = 0,046 - kiểm định χ^2).

3.2.3.4. Hiệu quả can thiệp trên chỉ số huyết áp

Bảng 3.18. Chỉ số huyết áp của 2 nhóm trước và sau can thiệp

HA	**Thời gian**		**Nhóm CT TĐLS**		**Nhóm CT TĐLS + metformin**	
HA tâm thu mmHg	Trước can thiệp		n = 94	122,01± 14,90	n = 90	123,12 ± 14,36
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	119,52±17,88	n = 70	120,43 ± 13,79
		6 tháng	n = 65	119,46±12,7*	n = 61	119,91± 12,35*
		12 tháng	n = 56	119,56±11,5*	n = 49	119,13± 12,19*
		18 tháng	n = 42	117,71±13,0*	n = 41	118,56 ±11,54*
HA tâm trương mmHg	Trước can thiệp		n = 94	78,18 ± 9,76	n = 90	79,30 ± 7,43
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	76,17 ± 7,26 *	n = 70	78,08 ± 7,90
		6 tháng	n = 65	76,08 ± 8,27 *	n = 61	77,47 ± 8,29 *
		12 tháng	n = 56	76,26 ± 8,01 *	n = 49	77,36 ± 8,11
		18 tháng	n = 42	75,67 ± 7,59 *	n = 41	76,70 ± 6,12 *

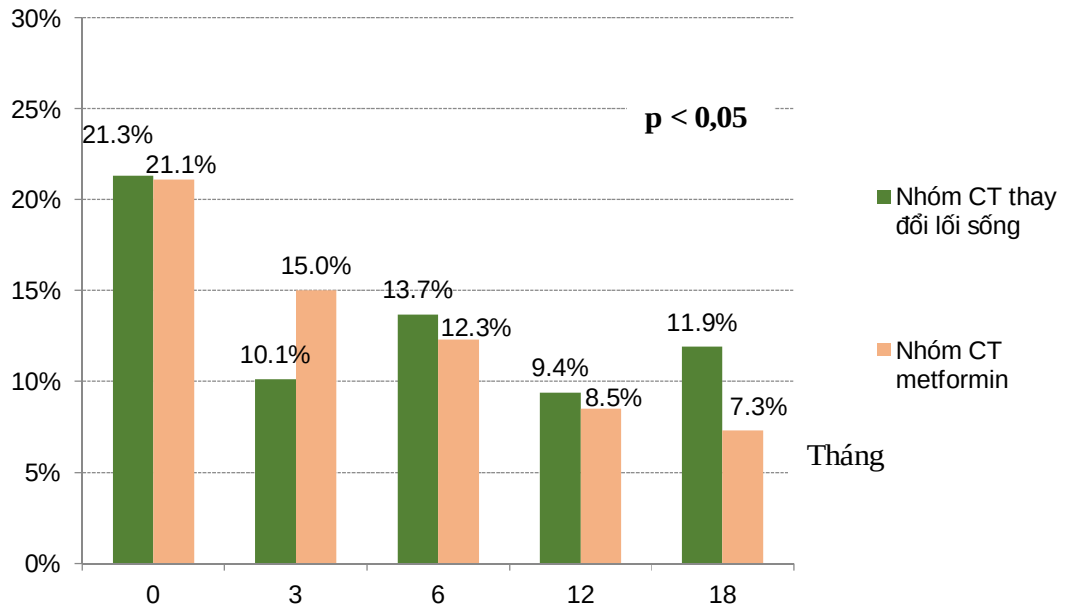
Chú thích: ****** : p < 0,05 so với trước can thiệp. (so sánh từng cặp – Paired samples T test).***

Bảng 3.18 cho thấy:

- HA TT và HATTR của cả 2 nhóm can thiệp đều thay đổi có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước can thiệp (p < 0,05 - so sánh từng cặp).

- Khi so sánh huyết áp tâm thu giữa 2 nhóm tại các thời điểm sau can thiệp, chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. (p > 0,05). (independent samples T test).
- Huyết áp tâm trương ở 2 nhóm can thiệp cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm sau can thiệp (p > 0,05 - independent samples T test).

Tỷ lệ THA trước và sau can thiệp



Biểu đồ 3.15: Tỷ lệ người có HA tâm thu ≥ 140 mmHg ở 2 nhóm trước và sau can thiệp

Nhận xét: Sau can thiệp, số người có HATT ≥ 140mmHg giảm ở cả 2 nhóm so với thời điểm trước can thiệp có ý nghĩa thống kê, (p < 0,05 – kiểm định χ^2).

3.2.3.5. Hiệu quả can thiệp trên lipid máu

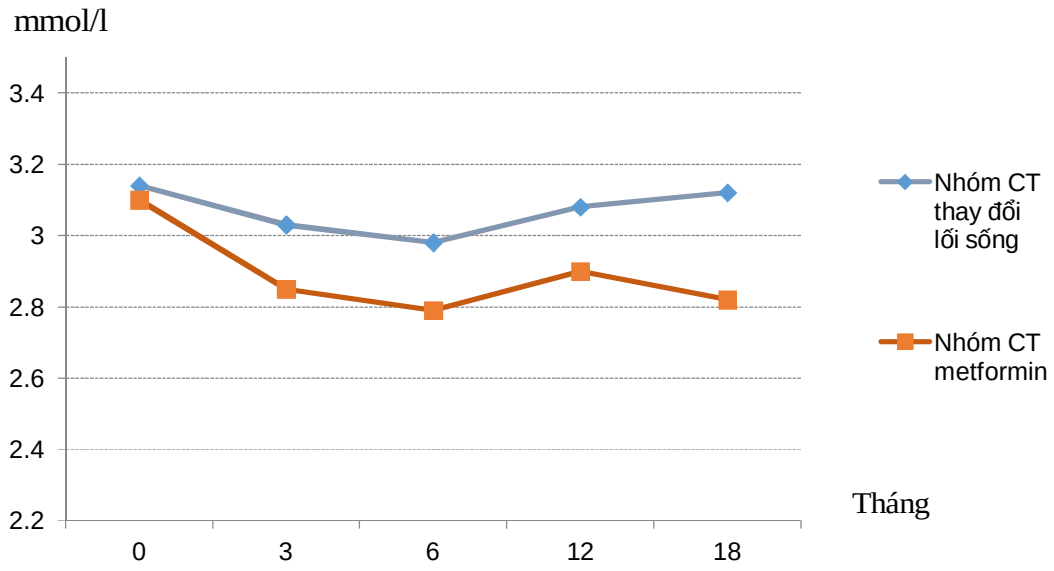
Bảng 3.19. Chỉ số lipid máu của 2 nhóm trước và sau can thiệp

	Thời gian		**Nhóm CT TĐLS**		**Nhóm CT TĐLS + metformin**	
CHO TP (mmol/l)	Trước can thiệp		n = 94	5,38 ± 1,02	n = 90	5,42 ± 0,92
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	5,29 ± 0,83	n = 70	5,22 ± 0,70
		6 tháng	n = 65	5,21 ± 0,89	n = 61	5,15 ± 0,89
		12 tháng	n = 56	5,25 ± 0,99	n = 49	5,25 ± 1,09
		18 tháng	n = 42	5,27 ± 0,98	n = 41	5,23 ± 1,00
HDL-C (mmol/l)	Trước can thiệp		n = 94	1,16 ± 0,35	n = 90	1,17 ± 0,30
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	1,12 ± 0,28	n = 70	1,13 ± 0,23
		6 tháng	n = 65	1.20 ± 0,33	n = 61	1,16 ± 0,28
		12 tháng	n = 56	1,21 ± 0,35	n = 49	1,18 ± 0,33
		18 tháng	n = 42	1,21 ± 0,28	n = 41	1,15 ± 0,28
LDL-C mmol/l	Trước can thiệp		n = 94	3,14 ± 0,95	n = 90	3,10 ± 0,91
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	3,03 ± 0,71	n = 70	2,85 ± 0,78
		6 tháng	n = 65	2,98 ± 0,91	n = 61	2,79 ± 0,72 *
		12 tháng	n = 56	3,08 ± 0,97	n = 49	2,90 ± 0,82
		18 tháng	n = 42	3,12 ± 0,95	n = 41	2,82 ± 0,90
TG mmol/l	Trước can thiệp		n = 94	2,48 ± 1,78	n = 90	2,58 ± 1,71
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	2,18 ± 1,00 *	n = 70	2,48 ± 1,35
		6 tháng	n = 65	2,16 ± 1,07	n = 61	2,28 ± 1,28
		12 tháng	n = 56	2,28 ± 1,16	n = 49	2,33 ± 1,52
		18 tháng	n = 42	2,21 ± 0,99	n = 41	2,31 ± 1,35

*<u>Chú thích</u>: * : p < 0,05 so với trước can thiệp. (so sánh từng cặp – Paired samples T test). Cho TP: Cholesterol toàn phần. TG: Triglycerid*

Bảng 3.19 cho thấy:

- Chỉ số lipid máu ở cả 2 nhóm sau can thiệp đều có sự thay đổi so với trước can thiệp.
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ có ở chỉ số LDL – C ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin tại thời điểm 6 tháng và triglycerid ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống tại thời điểm 3 tháng so với thời điểm trước can thiệp (p < 0,05) (so sánh từng cặp – Paired samples T test).



Biểu đồ 3.16. Chỉ số LDL – cholesterol máu của 2 nhóm can thiệp

Biểu đồ 3.16 cho thấy: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số LDL-C của 2 nhóm can thiệp (p > 0,05).

3.2.3.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự tiến triển đái tháo đường - *(Mô hình hồi quy Cox – Cox proportional hazards model).*

Bảng 3.20. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự tiến triển ĐTĐ

Các biến	**β**	**Tỷ số nguy cơ (Hazard ratio) (95% CI)**	**p**
GM lúc đói	1,482	4,400 (1,326 – 14,600)	**0,015**
GM sau NPDNG	0,813	2,255 (1,285 – 3,958)	**0,005**
HbA1c	1,169	3,220 (0,770 – 13,461)	0,109
BMI	0,001	1,001 (0,798 – 1,255)	0,994
Tuổi	0,007	1,007 (0,911 – 1,113)	0,534
Giới	0,190	1,210 (0,350 – 4,187)	0,764
Tiền sử gia đình *	0,441	1,554 (0,586 – 4,121)	0,375
Hút thuốc lá hàng ngày	0,121	1,128 (0,270 – 4,717)	0,869
Lối sống tĩnh tại	-0,594	0,553 (0,140 – 2,182)	0,397
Chế độ ăn < 5 khẩu phần rau/ ngày	0,740	2,096 (0,263 – 16,687)	0,485
Uống rượu nhiều	-0,791	0,453 (0,081 – 2,524)	0,366
Can thiệp metformin	-0,627	0,534 (0,203 – 1,404)	0,204

Chú thích: * : *trong gia đình có người thuộc hàng thứ nhất (bố, mẹ, anh, chị, em ruột) mắc ĐTĐ*

Bảng 3.20 cho thấy:

- Những yếu tố có ảnh hưởng đến sự tiến triển từ tiền ĐTĐ thành ĐTĐ typ 2 đó là: chỉ số glucose máu lúc đói và glucose máu sau NPDNG tại thời điểm bắt đầu can thiệp.
- Các yếu tố khác không thấy có ảnh hưởng đến sự phát triển ĐTĐ (p > 0,05): tuổi, giới, BMI, tiền sử THA, tiền sử gia đình, nồng độ HbA1c…

3.2.3.7. Tuân thủ điều trị metformin

Bảng 3.21: Tuân thủ điều trị metformin của nhóm CT TĐLS + metformin

Thời điểm sau can thiệp	**n**	**Lượng thuốc metformin đã dùng/tổng số thuốc được cấp**	**Số người**	**%**
3 tháng	n = 90	50- 79%	7	7,8
		≥ 80%	83	92,2
6 tháng	n = 61	50- 79%	4	6,6
		≥ 80%	57	93,4
12 tháng	n = 49	50- 79%	3	6,1
		≥ 80%	46	93,9
18 tháng	n = 41	50- 79%	1	2,4
		≥ 80%	40	97,6

Kết quả từ bảng 3.21 cho thấy:

- Đa số các đối tượng đều tuân thủ điều trị tốt, với trung bình mức dùng thuốc ≥ 80%: 94,3%
- Không có đối tượng nào dùng thuốc dưới mức < 50%.

3.2.3.8. Các tác dụng không mong muốn ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin

Bảng 3.22 : Chỉ số xét nghiệm máu của 2 nhóm trước và sau can thiệp

	Thời gian		**Nhóm CT TĐLS**		**Nhóm CT TĐLS + metformin**	
GOT (mmol/l)	Trước can thiệp		n = 94	25,57 ± 8,13	n = 90	25,06 ± 6,99
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	25,31 ± 7,87	n = 70	25,72 ± 9,01
		6 tháng	n = 65	27,48 ± 10,88	n = 61	23,72 ± 6,32
		12 tháng	n = 56	25,46 ± 7,22	n = 49	25,54 ± 7,50
		18 tháng	n = 42	24,36 ± 6,83	n = 41	23,79 ± 4,69
GPT (mmol/l)	Trước can thiệp		n = 94	24,95 ± 12,98	n = 90	23,17 ± 10,91
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	23,85 ± 12,22	n = 70	22,42 ± 9,04
		6 tháng	n = 65	26,66 ± 12,72	n = 61	23.12 ± 11,10
		12 tháng	n = 56	24,52 ± 12,74	n = 49	23.50 ± 11.25
		18 tháng	n = 42	23,16 ± 8.58	n = 41	23,52 ± 8,81
Creatinin µmol/l	Trước can thiệp		n = 94	81,71 ± 19,53	n = 90	76,53 ± 15,73
	Sau can thiệp	3 tháng	n = 74	84,26 ± 19,52	n = 70	66,90 ± 19,05
		6 tháng	n = 65	82,50 19,13	n = 61	68,12 ± 29,38
		12 tháng	n = 56	81,6 ± 19,2	n = 49	67,60 ± 19,5
		18 tháng	n = 42	82,07 ± 21,71	n = 41	69,41 ± 18,08

Kết quả từ bảng 3.22 cho thấy, trong thời gian 18 tháng theo dõi:

- Tất cả các chỉ số xét nghiệm sinh hóa (chức năng gan, thận), huyết học, nước tiểu của các đối tượng trong thời gian theo dõi đều nằm trong giới hạn bình thường.
- Không có trường hợp nào bị phản ứng ngoài da.
- Không có đối tượng nào xuất hiện các tình trạng nhiễm toan lactic, suy tuần hoàn, hoặc phải phẫu thuật.
- 2 trường hợp đi ngoài phân lỏng, mặc dù đã chia nhỏ liều thuốc.
- 1 trường hợp giảm cân nhiều (giảm 7% cân nặng trong 6 tháng).

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1 TÌNH HÌNH MẮC TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở NGƯỜI ĐẾN KHÁM TẠI KHOA KHÁM CHỮA BỆNH THEO YÊU CẦU - BỆNH VIỆN BẠCH MAI

4.1.1.Tỷ lệ mắc tiền đái tháo đường

Hiện nay, tỷ lệ ĐTĐ typ 2 đang gia tăng nhanh chóng trên toàn thế giới [11], do đó phòng bệnh ĐTĐ đang trở thành mục tiêu cấp thiết của nhiều quốc gia trong đó có Việt Nam. Theo ước tính của IDF, năm 2017, cứ 10 người trưởng thành thì có 1 người mắc ĐTĐ và số người mắc ĐTĐ tiếp tục tăng lên [3].

Kết quả từ các cuộc điều tra dịch tễ trong nước gần đây đã cho thấy, tỷ lệ mắc ĐTĐ, tiền ĐTĐ tại các vùng nông thôn Việt Nam, nơi mà trước đây tỷ lệ mắc các bệnh lý chuyển hóa thấp, đã gia tăng nhanh chóng trong một thời gian ngắn. Điều tra của bệnh viện nội tiết trung ương cho thấy, tỷ lệ RLDNG tại vùng nông thôn năm 2002 là 7% [29] và sau 10 năm, điều tra năm 2012, tỷ lệ này đã tăng lên là 11,2% [4].

Như vậy, công nghiệp hóa đã ảnh hưởng tới các vùng nông thôn, việc thay đổi sang chế độ ăn nhiều chất béo, ít xơ cộng với lối sống tĩnh tại tăng lên, hậu quả làm tăng chỉ số khối cơ thể, đã có mối liên quan đến việc phát triển bệnh ĐTĐ typ 2. Điều này đã được chứng minh trong các các nghiên cứu tại những quần thể các quốc gia mới công nghiệp hóa [103] và trong quần thể di dân [104], nơi mà trước đó có tỷ lệ ĐTĐ typ 2 ở mức thấp.

Ngoài ra, theo nhiều nghiên cứu, trong suốt những năm đầu mắc bệnh ĐTĐ typ 2, người bệnh thường có ít triệu chứng hoặc các triệu chứng đó xảy ra nhưng không nhận thấy được [105] vì vậy có một phần không nhỏ những

người bệnh ĐTĐ, tiền ĐTĐ chưa từng được chẩn đoán trước đó, chưa được hướng dẫn dự phòng ĐTĐ.

Bệnh viện Bạch Mai là một trong những bệnh viện đầu ngành cả nước, hàng ngày tiếp nhận một lượng rất lớn bệnh nhân đến khám, trong đó Khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai trung bình khám khoảng 1000 lượt bệnh nhân/ngày, đến từ nhiều tỉnh thành trong cả nước trong đó đa phần đến từ các vùng nông thôn miền Bắc, đồng thời, khoa KCBTYC là một đơn vị đáp ứng được đầy đủ khả năng tiến hành nghiên cứu. Do đó chúng tôi lựa chọn khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai để tiến hành nghiên cứu điều tra tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ trong số những đối tượng đến khám sức khỏe.

Lứa tuổi được chọn trong nghiên cứu này của chúng tôi từ 30 – 69 vì:

- Theo nhiều điều tra dịch tễ, tỷ lệ ĐTĐ/ RLDNG ở lứa tuổi < 30 rất ít so với tỷ lệ ĐTĐ/tiền ĐTĐ chung. Chẳng hạn như điều tra dịch tễ của Bệnh viện Nội tiết trung ương năm 2012 trên phạm vi toàn quốc cho thấy, tỷ lệ ĐTĐ/ tiền ĐTĐ ở độ tuổi 30-39: 1,7%/6,8 % trong khi tỷ lệ ĐTĐ/ tiền ĐTĐ của nhóm tuổi 30 - 69: 5,7%/12,8% [4].
- Đây cũng là độ tuổi chiếm đa số trong các đối tượng đi khám bệnh tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai.

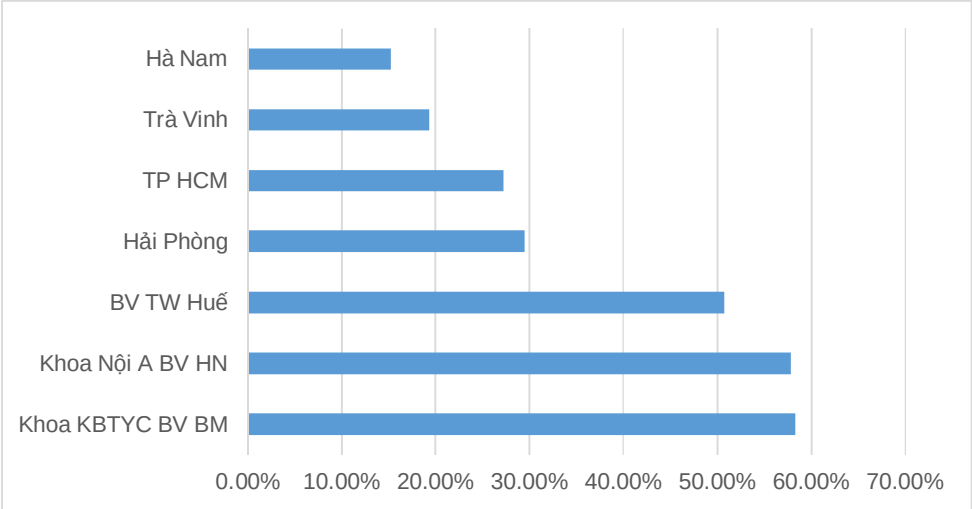
Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 688 đối tượng đến khám sức khỏe tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai, độ tuổi trung bình 49,2 tuổi; nữ giới chiếm chủ yếu (66,8%), trong đó đa phần đến từ các vùng nông thôn và miền núi 79,7%, và chỉ có 20,3% đến từ các vùng thành thị, đây cũng là đặc trưng của nhóm đối tượng khám tại bệnh viện Bạch Mai nói chung. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.1 và 3.2.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong số 688 đối tượng tham gia nghiên cứu, tỷ lệ mắc RLGMLĐ chiếm 15,7%, mắc RLDNG chiếm 26,9% và mắc kết hợp cả RLGMLĐ và RLDNG: 57,4%; tỷ lệ mắc bệnh ở 2 giới như nhau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả của một số nghiên cứu được tiến hành tại cộng đồng: tỷ lệ tiền ĐTĐ của một số nghiên cứu tiến hành tại các tỉnh/thành phố: tại Hà Nội 16,9%; Trà Vinh:19,3% [34], tại tỉnh Hà Nam: 15,2% [106].

Tuy nhiên một số nghiên cứu tại cộng đồng cũng cho tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ khá cao. Năm 2013 nghiên cứu của Phan Hướng Dương tại quận Hồng Bàng Hải Phòng cho thấy tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ: 29,53% [84]; theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Diệp năm 2012 tại thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ: 27,2% [31].

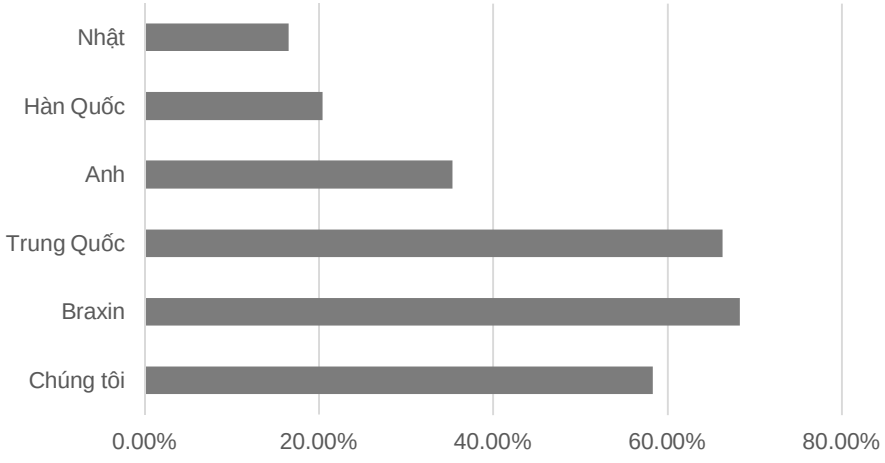
Đó là các kết quả nghiên cứu tại cộng đồng, nhưng nếu so sánh kết quả trong nghiên cứu này của chúng tôi với kết quả của các nghiên cứu tiến hành tại khu vực bệnh viện thì cũng cho kết quả tương tự.



Biểu đồ 4.1. Kết quả tỷ lệ tiền ĐTĐ theo một số nghiên cứu trong nước

Nghiên cứu của Nguyễn Vũ Quỳnh Thi và cộng sự thực hiện tại khoa khám bệnh bệnh viện trung ương Huế Năm 2018 cho thấy, tỷ lệ tiền ĐTĐ: 50.7% [107]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại bệnh viện Hữu Nghị năm 2014 cũng cho thấy tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ ở nhóm đối tượng cán bộ là 57,8% [89]; Hơn nữa, theo kết quả nghiên cứu của Đỗ Trung Quân năm 2015 tại KCBTYC bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ tại đây là 38% [35].

Ngoài ra, kết quả của chúng tôi cũng tương tự với số liệu của một số quốc gia trên thế giới. Nghiên cứu tại bệnh viện ở Sao Paolo (Braxin) cho thấy, tỷ lệ tiền ĐTĐ: 68,3% [86]. Còn tại Anh, theo báo cáo năm 2011, tỷ lệ tiền ĐTĐ là 35,3%, trong đó, 50% những người ≥ 40 tuổi + béo phì được chẩn đoán mắc tiền ĐTĐ [108]. Trung Quốc từ lâu đã được xếp vào nhóm các nước có tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ, ĐTĐ cao nhất thế giới, năm 2012, tỷ lệ tiền ĐTĐ của nước này là 66,3% (bao gồm cả tiêu chí glucose máu và HbA1c) [109]. Một số quốc gia châu Á khác có tỷ lệ mắc thấp hơn, tại Nhật Bản:tỷ lệ mắc RLDNG tại khu vực nông thôn 16,5% [110]; tại Hàn Quốc; tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ là 20,4% [111]



Biểu đồ 4.2. Kết quả tỷ lệ tiền ĐTĐ theo một số nghiên cứu nước ngoài

Như vậy có thể thấy, tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ là con số đáng báo động, đặc biệt trong nghiên cứu của chúng tôi, có đến 51,3% số người mắc tiền ĐTĐ trong độ tuổi 30-50, đây là nhóm đối tượng nếu không được giáo dục phòng ngừa biến chứng, thì sau 10 năm với tỷ lệ tiến triển 3 -10%/năm (theo kết quả của một số nghiên cứu [5, 7]) thì những đối tượng này sẽ mắc ĐTĐ typ 2 thực sự, trong khi đó họ vẫn là những người còn trong độ tuổi lao động, điều đó sẽ ảnh hưởng không nhỏ tới hiệu quả lao động chung của toàn xã hội.

4.1.2. So sánh chỉ số nhân trắc và lipid máu của các nhóm rối loạn glucose máu

Chỉ số nhân trắc

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tuổi ≥ 45 là một yếu tố nguy cơ của mắc tiền ĐTĐ, tuy nhiên từ sự phân tích tại bảng 3.4 cho thấy rõ hơn, độ tuổi mắc tăng dần theo thứ tự từ: nhóm RLGMLĐ, nhóm RLDNG và độ tuổi cao nhất là nhóm kết hợp RLGMLĐ và RLDNG, đặc biệt sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm chỉ có RLGMLĐ hoặc mắc RLDNG đơn thuần so với nhóm kết hợp cả RLGMLĐ và RLDNG.

Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của nghiên cứu của Đỗ Thị Ngọc Diệp tại TP HCM, trong nhóm tuổi 60-69 tỷ lệ mắc RLDNG 17,3%, mắc RLGMLĐ 17,9%, glucose máu bình thường 50,8%, nhóm tuổi 30-39 tỷ lệ mắc RLDNG 3,6%, mắc RLGMLĐ 11,4 %, glucose máu bình thường 84,6 % [31]. Ngoài ra nghiên cứu Ausdiab cũng cho kết quả tương tự [112].

Kết quả này cũng một lần nữa khẳng định tuổi cao là một yếu tố nguy cơ của mắc tiền ĐTĐ cũng như ĐTĐ.

Bên cạnh yếu tố tuổi tác, THA cũng là một yếu tố nguy cơ đã được biết đến từ lâu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, chỉ số HA ở nhóm

RLGMLĐ, RLDNG đều thấp hơn nhóm mắc kết hợp cả RLGMLĐ và RLDNG, tuy nhiên chúng tôi chỉ thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa HA tâm thu của nhóm RLDNG so với nhóm mắc kết hợp. Kết quả này càng khẳng định lại kết quả nghiên cứu trên rằng THA là yếu tố nguy cơ của mắc ĐTĐ.

Như đã đề cập đến ở trên, nguyên nhân cơ bản gây ra rối loạn chuyển hóa glucose là đề kháng insulin và béo bụng. Mỗi một thành phần của hội chứng chuyển hóa đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa lipid và glucose. Năm 1978, West [113] đã nhấn mạnh đến tầm quan trọng của béo phì như là một đặc điểm nổi bật, phổ biến của ĐTĐ typ2. Trong hầu hết các nghiên cứu, béo phì có liên quan với tăng nguy cơ ĐTĐ, tiền ĐTĐ và quá trình tiến triển từ tiền ĐTĐ thành ĐTĐ. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về chỉ số BMI, tỷ lệ vòng eo/vòng hông giữa các nhóm tiền ĐTĐ, kết quả này tương tự kết quả của nghiên cứu Đỗ Thị ngọc Diệp nghiên cứu tại TP HCM[31]. Ngoài ra, theo kết qủa nghiên cứu của Tankova,tỷ lệ mắc hội chứng chuyển hóa ở những người RLGMLĐ và RLDNG tương đối cao (84,03% và 89,13%) cao tương đương với nhóm ĐTĐ mới được chẩn đoán (89,51%). Điều này cũng đã một lần nữa cho thấy, hội chứng chuyển hóa đã tồn tại đồng thời không phải là ở giai đoạn ĐTĐ mà ngay cả giai đoạn tiền ĐTĐ và hơn nữa, RLGMLĐ/RLDNG không phải chỉ được xem xét dưới góc độ là rối loạn chuyển hóa glucose mà cần phải xem xét như là một yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch.

Ø Chỉ số lipid máu

Theo nghiên cứu của Perry, tỷ lệ những người ĐTĐ có mắc rối loạn chuyển hóa lipid chiếm 50% [39]. Tình trạng rối loạn lipid máu ở những người tăng glucose máu biểu hiện một tình trạng kháng insulin, đó là cơ chế sinh lý bệnh trung tâm của ĐTĐ typ 2 và béo bụng, gây ra tình trạng tăng insulin máu,

thúc đẩy quá trình tân tạo đường tại gan và làm giảm quá trình phân giải lipid tại các mô mỡ dẫn đến làm tăng các acid béo tự do và tăng tiết các hạt lipoprotein trọng lượng phân tử rất thấp (VLDL), gây ra tăng triglycerid và giảm HDL-C. Những người có RLDNG đã được nhận thấy là có nhiều những rối loạn lipid máu (tăng triglycerid, giảm HDL-C) hơn so với những người có mức glucose bình thường hoặc RLGMLĐ. Hiện tượng đề kháng insulin quyết định đến những thay đổi đặc trưng của lipid máu, bao gồm tăng triglycerid, giảm HDL – C, những thay đổi này được chứng minh trong các nghiên cứu gần đây giữa một bên là nhóm RLGMLĐ và một bên là nhóm RLDNG và ĐTĐ mới phát hiện [114]. Những kết quả này cũng gián tiếp cho thấy hiện tượng đề kháng insulin tăng cao ở ngay giai đoạn RLDNG.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, cholesterol toàn phần, LDL-C (một yếu tố nguy cơ quan trọng trong việc dự đoán mắc các bệnh lý tim mạch) và triglycerid của nhóm RLGMLĐ thấp hơn nhóm ĐTĐ và nhóm kết hợp RLGMLĐ - RLDNG, trong đó đặc biệt chú ý, chỉ số cholesterol toàn phần và triglycerid của nhóm RLGMLĐ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm kết hợp; ngoài ra, chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số lipid máu khác. Kết quả này cùng với kết quả tương tự của một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới [114-117].

Gần đây, kết quả từ nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy, RLGMLĐ và RLDNG có cơ chế sinh lý bệnh khác nhau và do đó có những hậu quả khác nhau. Những người có RLGMLĐ sẽ mắc đề kháng insulin ở gan nặng và độ nhạy insulin tại các cơ gần như bình thường (thậm chí là bình thường), trong khi đó những người mắc RLDNG có đề kháng insulin tại cơ tăng đáng kể nhưng chỉ mắc đề kháng insulin tại gan rất nhẹ với rối loạn tiết insulin ở pha 1 và 2 [116, 118] và chính RLDNG chứ không phải RLGMLĐ có mối liên quan

đến đề kháng insulin và do đó nguy cơ tim mạch ở nhóm RLDNG cũng khác so với nhóm RLGMLĐ [115].

4.1.3. Các yếu tố nguy cơ của tiền đái tháo đường

Tiền ĐTĐ là giai đoạn sớm của ĐTĐ, nên các yếu tố nguy cơ mắc ĐTĐ cũng chính là các yếu tố nguy cơ của tiền ĐTĐ. Các yếu tố nguy cơ đã biết cho đến nay là: tuổi ≥ 45, THA, béo phì, lối sống tĩnh tại, tiền sử gia đình (bố, mẹ, anh chị em ruột) có người mắc ĐTĐ, nữ giới tiền sử sinh con ≥ 4kg hoặc ĐTĐ thai nghén hoặc mắc bệnh buồng trứng đa nang.

Bằng cách phân tích đơn biến logistic, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ có yếu tố tuổi ≥ 45, và THA là có mối liên quan đến tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ.

Ø Độ tuổi ≥ 45

Từ kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới, ADA đã công bố rằng độ tuổi ≥ 45 là một trong những yếu tố nguy cơ mắc tiền ĐTĐ, tuổi càng cao thì nguy cơ mắc tiền ĐTĐ càng cao. Điều này có thể được lý giải là do tuổi càng cao, con người càng có xu hướng ít vận động hơn và khi tuổi tăng dần thì khối lượng cơ trong cơ thể cũng mất dần đi và cân nặng tăng lên [119].

Kết quả nghiên phân tích từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, những người ≥ 45 tuổi có nguy cơ mắc tiền ĐTĐ cao hơn nhóm người < 45 tuổi có ý nghĩa thống kê với OR = 2,89 (1,29 – 6,46; 95% CI).

Kết quả này của chúng tôi tương tự như nhiều nghiên cứu trong nước và thế giới, mặc dù các nghiên cứu tiến hành trên nhiều nhóm đối tượng, vùng miền khác nhau.

Theo kết quả nghiên cứu của Phan Hướng Dương tại Hải Phòng, tỷ lệ tiền ĐTĐ ở nhóm tuổi 40-49 cao hơn nhóm 30-39 có ý nghĩa thống kê [84]. Nghiên cứu của Phạm Ngọc Minh tại Thái Nguyên năm 2015 cho thấy, tuổi

càng cao thì nguy cơ mắc tiền ĐTĐ càng tăng (ở độ tuổi 45-49, tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ: 15,1%; ở độ tuổi 60-64: 21,7%), tỷ lệ tăng theo độ tuổi và có ý nghĩa thống kê (p < 0,001) [32]. Tại Nghệ An, năm 2010 nghiên cứu của Trần Minh Long cho thấy: tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose tăng dần theo độ tuổi. Những người trong độ tuổi 45-69 có nguy cơ mắc bệnh tiền đái tháo đường là 1,78 lần so với độ tuổi từ 30-44 [120]. Còn theo kết quả nghiên cứu thực hiện tại Ninh Bình của Vũ Bích Nga, những người trong độ tuổi 50-70 có nguy cơ mắc rối loạn dung nạp glucose cao gấp 2,26 lần so với nhóm người trong độ tuổi từ 30 – 50 [121].

Không chỉ nghiên cứu tại cộng đồng, một nghiên cứu khác của Đỗ Trung Quân được thực hiện tại bệnh viên Bạch Mai cũng cho thấy, tỷ lệ tiền ĐTĐ ở nhóm tuổi 30-39: 24,4%, ở nhóm tuổi 60-69: 49,6%; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,05)[122].

Bên cạnh các nghiên cứu trong nước, nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh vai trò của yếu tố tuổi cao trong việc làm tăng khả năng mắc tiền ĐTĐ. Nghiên cứu AusDiab cho thấy độ tuổi trung bình nhóm có dung nạp glucose bình thường, nhóm RLGMLĐ và nhóm RLDNG lần lượt là 48,8; 35,9 và 58,5 tương ứng [112]. Nghiên cứu dich tễ tại Anh năm 2011 cũng cho kết quả tương tự, tuổi > 40 là một yếu tố nguy cơ của tiền ĐTĐ với OR = 4,87[108].

Ngoài ra, kết quả từ cuộc điều tra dich tễ tại Hàn quốc năm 2011 cho thấy: tỷ lệ mắc ĐTĐ tăng dần theo độ tuổi [106, 111].

Như vậy có thể thấy, từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và kết quả của các nghiên cứu trong nước và trên thế giới đã một lần nữa khẳng định, tuổi ≥ 45 là một trong các yếu tố nguy cơ mắc tiền ĐTĐ.

Ø Tăng huyết áp

THA và ĐTĐ là 2 bệnh thường song hành cùng nhau, và bệnh này lại làm bệnh kia trầm trọng hơn.

Những nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, THA có thể dẫn đến ĐTĐ typ 2. Glucose máu tăng lên gây ra rất nhiều hậu quả, trong đó có việc làm tổn thương các mao mạch ở thận (mặc dù gây tổn thương chậm nhưng là những tổn thương nghiêm trọng), những tổn thương này đã làm ảnh hưởng tới khả năng điều hòa huyết áp của thận dẫn đến làm THA. Chính việc THA này lại ảnh hưởng lại đến dòng chảy máu qua các mao quản tại cầu thận, tạo nên vòng xoắn bệnh lý [123]. Ngoài ra, huyết áp tăng lên có thể đã ảnh hưởng đến khu vực tiết insulin tại tụy, làm cho lượng glucose trong máu tăng lên. Chính từ những tác động như vậy nên việc kết hợp cả tăng HA và tăng glucose máu đã tác động chồng chéo lên nhau, làm nặng bệnh lên [124].

THA từ lâu đã được biết đến là 1 trong các yếu tố nguy cơ của bệnh ĐTĐ, trên thực tế đã cho thấy có rất nhiều người ĐTĐ mắc bệnh THA, thậm chí, ngay từ giai đoạn tiền ĐTĐ, đã có tỷ lệ mắc THA khá cao [121].

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, những người mắc THA có nguy cơ cao mắc tiền ĐTĐ cao hơn nhóm người không có THA, OR =2.7 (1.5 - 4.9). Kết quả này cũng tương đồng với nhiều kết quả nghiên cứu khác được thực hiện tại nhiều tỉnh thành trong cả nước, trên nhiều nhóm đối tượng khác nhau.

Nghiên cứu tại Hải Phòng (Phan Hướng Dương – 2013) cho thấy, tỷ lệ tiền ĐTĐ ở nhóm THA: 33%, nhóm HA bình thường: 22 %, cao hơn có ý nghĩa thống kê [84]. Theo kết quả nghiên cứu tại Trà Vinh: nhóm đối tượng có bệnh THA có khả năng mắc bệnh tiền ĐTĐ – ĐTĐ cao gấp 1,38 lần nhóm không bệnh THA (OR = 1,38) [34]. Nghiên cứu tại tỉnh Hà Nam (Trần Quang Bình - năm 2012) cho kết quả, nhóm đối tượng có HA cao có nguy cơ mắc RLGMLĐ cao gấp 1,66 lần so với nhóm đối tượng có HA bình thường (p <0,001)[33]. Tại Thái Nguyên, nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Anh cho thấy, tỷ lệ RLDNG ở những người THA chiếm 40,01% [125]. Điều tra tại Ninh

Bình (Vũ Bích Nga – 2013), tỷ lệ THA trong nhóm rối loạn dung nạp glucose là 54,3% và người có tăng HA thì nguy cơ mắc rối loạn dung nạp glucose gấp 3 lần người bình thường [121]. Tại bệnh viện Bạch Mai, (Đỗ Trung Quân – 2014) kết quả nghiên cứu trên những người đến khám sức khỏe cũng cho thấy, ở nhóm người có THA, nguy cơ mắc tiền ĐTĐ cao gấp 3,8 lần so với nhóm có HA bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$, OR = 3.82, 95% CI [2,681 – 5,443]) [122]. Ngay cả trên đối tượng người dân tộc Khơme cũng cho kết quả tương tự, (Nguyễn Văn Lành - 2014): tình trạng mắc bệnh ĐTĐ và huyết áp có mối liên quan với nhau, $p < 0,05$; người có huyết áp cao có nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ bằng 1,7 lần so với người có huyết áp bình thường (OR 1,14 -2,59. CI 95%) [126].

Đó là những kết quả tại các địa phương khác nhau trong cả nước, còn trên phạm vi quy mô toàn quốc, một trong những điều tra quy mô lớn nhất về tình hình mắc ĐTĐ được thực hiện từ trước đến nay đó là điều tra dịch tễ của bệnh viện Nội tiết trung ương năm 2012, kết quả cũng cho thấy, trong số những người mắc tiền ĐTĐ, tỷ lệ THA chiếm 20,9%, OR: 1,63 (1,59-1,68); và nhóm có tăng HA có nguy cơ mắc RLDNG cao gấp 2,46 lần so với nhóm không có tăng HA; nhóm có tăng HA có nguy cơ mắc ĐTĐ cao hơn 3,45 lần so với nhóm không có tiền sử tăng HA. Sự khác biệt này có ý nghĩa thông kê với $p < 0,01$[4].

Bên cạnh các nghiên cứu trong nước, còn có nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng cho kết quả tương tự.

Kết quả điều tra dịch tễ tại Anh năm 2011 đã công bố, THA làm tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ OR= 1,6 (1,32 – 1,92; CI 95%)[108]. Tại Hàn Quốc, theo nghiên cứu của Min-Ju Kim, những người THA có nguy cơ mắc ĐTĐ: HR 1.51 (95% CI, 1.29–1.76) [38], đặc biệt nhóm đối tượng phụ nữ. Còn tại Mỹ, báo cáo từ nghiên cứu The Women’ Health study, theo dõi 38100 phụ nữ Mỹ

trên 10 năm người đã nhận thấy, HA là một yếu tố độc lập và rất thuyết phục dự đoán khả năng mắc bệnh ĐTĐ. (OR = 2,03 ở nhóm HA 130-139/85-89) [124]. Ngoài ra, báo cáo kết quả của nghiên cứu tại Nhật cũng khẳng định rằng, THA làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐ ở 2 giới [25].

Có nhiều cơ chế sinh lý bệnh để giải thích mối quan hệ hệ giữa ĐTĐ typ 2 và THA. Rối loạn nội mô có thể là một trong những cơ chế đó, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng các dấu hiệu của rối loạn chức năng nội mô có liên quan đến bệnh ĐTĐ mới khởi phát, và rối loạn chức năng nội mô có liên quan chặt chẽ với huyết áp và tăng huyết áp. Ngoài ra, các dấu hiệu viêm như protein C phản ứng có mối liên quan chặt chẽ và lâu dài với tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ typ 2 và mức độ tăng huyết áp, đồng thời cũng đã cho thấy rằng viêm có thể là cũng một yếu tố sinh lý bệnh nữa của mối liên hệ giữa huyết áp, hội chứng chuyển hóa và tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ typ 2. Cuối cùng, vai trò của kháng insulin cũng có thể là một cơ chế sinh lý bệnh của mối liên quan giữa mức độ THA và tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ typ 2 [124].

Như vậy, THA một lần nữa được khẳng định là một trong các yếu tố nguy cơ mắc tiền ĐTĐ cũng như ĐTĐ typ 2, thậm chí theo nghiên cứu của David R. Mullican thì thậm chí tiền THA cũng là yếu tố nguy cơ mắc ĐTĐ [127].

Ø Các yếu tố nguy cơ khác

Theo khuyến cáo của IDF, các yếu tố nguy cơ bao gồm: tuổi ≥ 45, THA, béo phì, lối sống tĩnh tại, tiền sử gia đình (bố, mẹ, anh chị em ruột) có người mắc ĐTĐ, nữ giới tiền sử sinh con ≥ 4kg hoặc ĐTĐ thai nghén hoặc mắc bệnh buồng trứng đa nang…

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, ngoài 2 yếu tố: tuổi ≥ 45 và THA thì các yếu tố nguy cơ khác chúng tôi không thấy có mối liên quan đến nguy cơ mắc bệnh tiền ĐTĐ.

Tuy nhiên, tùy theo mỗi nghiên cứu, các yếu tố nguy cơ có mối liên quan đến bệnh tiền ĐTĐ lại khác nhau.

Theo nghiên cứu của Đỗ Thị Ngọc Diệp tại TP HCM cho thấy, người sống ở nội thành có tỷ lệ mắc RL chuyển hóa glucose cao gấp 2 lần người sống ở ngoại thành ($p < 0.001$) [31]; còn kết quả sàng lọc tiền ĐTĐ tại Hà Nội năm 2014, tỷ lệ tiền ĐTĐ tại khu vực ngoại thành cao hơn khu vực nội thành, tỷ lệ mắc tương ứng 19,3% và 14,5% ($p < 0,01$) [128]. Tuy nhiên, ở nghiên cứu của chúng tôi, do đối tượng nghiên cứu chủ yếu sống ở các vùng nông thôn (71,6 %) nên yếu tố về vùng miền sinh sống đã không có ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh tiền ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi.

Ngoài ra, trong nghiên cứu của Phạm Ngọc Minh tại Thái nguyên và một số nghiên cứu khác cho thấy ít vận động thể lực cũng là một trong các yếu tố nguy cơ mắc tiền ĐTĐ [32]. Nhưng do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đa phần làm nông nghiệp, vận động hàng ngày ở mức độ vừa phải, nên yếu tố về lối sống tĩnh tại không phải là yếu tố nguy cơ trong nghiên cứu của chúng tôi.

Hơn nữa, nghiên cứu của chúng tôi với đa phần đối tượng nghiên cứu là nữ, sống tại vùng nông thôn, có chế độ ăn hàng ngày rất nhiều rau xanh, một phần do thói quen sinh hoạt từ lâu đời tại các vùng quê, một phần do điều kiện kinh tế còn hạn chế, chính điều này đã trở thành một điểm cộng trong lối sống ở các đối tượng nghiên cứu, vì vậy thói quen ăn ít rau cũng phải là yếu tố nguy cơ mắc tiền ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi.

Cũng bởi do đối tượng nghiên cứu đa phần là nữ, theo lối sống thuần nông, nên họ không có thói quen uống rượu, hút thuốc lá hàng ngày, vì vậy đây cũng không phải là yếu tố nguy cơ cho mắc tiền ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả này của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Soewondo và Pramono tại Indonesia tiến hành năm 2011. Không chỉ vậy, ở

nghiên cứu trên 24417 người này còn cho thấy thói quen không hút thuốc lá thậm chí lại là yếu tố nguy cơ của tiền ĐTĐ, với nguy cơ góp phần (Attributable risk – AR): 44%. Các tác giả trong nghiên cứu này cũng nhận thấy kết quả này trái ngược lại với lý thuyết sinh lý bệnh cũng như đa phần các nghiên cứu dịch tễ khác (thậm chí khác các nghiên cứu cũng tiến hành tại Indonesia), và họ đã không lý giải được lý do tại sao khi hút thuốc lá lại là yếu tố bảo vệ cho mắc tiền ĐTĐ [27].

Như vậy, tùy theo từng nghiên cứu trên những nhóm đối tượng khác nhau, hoàn cảnh địa lý khác nhau thì các yếu tố nguy cơ mắc tiền ĐTĐ – ĐTĐ cũng khác nhau.

4.2. HIỆU QUẢ CAN THIỆP BẰNG METFORMIN

4.2.1. Cơ sở khoa học trong lựa chọn đối tượng – phương pháp nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu

- Chúng tôi chọn 2 phòng khám của 2 bệnh viện: bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Hữu Nghị vì đây là 2 bệnh viện lớn, hàng ngày có rất nhiều người đến khám chữa bệnh
- Đối tượng đến khám của 2 bệnh viện khác nhau, ở bệnh viện Bạch Mai chủ yếu là các đối tượng đến từ những vùng nông thôn, trình độ học vấn trung bình thấp, còn đối tượng của bệnh viện Hữu Nghị đến từ những vùng thành phố, có trình độ học vấn khá cao, do đó sự kết hợp này đã làm cho nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đa dạng và bao quát nhiều yếu tố nguy cơ khác nhau.
- Các nghiên cứu về tiền ĐTĐ từ trước đến nay đều tiến hành tại cộng đồng, trong khi đó hàng ngày Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Hữu Nghị tiếp nhận một số lượng lớn các đối tượng đến khám và theo dõi sức khỏe.

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tại phòng khám của 2 bệnh viện lớn này để đánh giá xem có sự khác biệt nào không với các nghiên cứu tại cộng đồng trước đó.

Đối tượng nghiên cứu

- Chúng tôi chọn các đối tượng nghiên cứu trong độ tuổi 30 – 69 vì đây là độ tuổi phổ biến trong các đối tượng đến khám tại 2 bệnh viện này. Ngoài ra, cũng tương tự như mục tiêu 1, tỷ lệ mắc tiền ĐTĐ tại độ tuổi < 30 rất thấp do đó chúng tôi chỉ chọn những đối tượng ≥ 30 tuổi, đồng thời chúng tôi cũng không chọn các đối tượng > 69 tuổi vì đây là nghiên cứu can thiệp có điều trị metformin, mà theo khuyến cáo của nhà sản xuất và của các hiệp hội ĐTĐ cần cẩn trọng khi điều trị metformin cho các đối tượng cao tuổi [58].
- Chúng tôi chọn đối tượng mắc tiền ĐTĐ có RLGMLĐ và RLDNG kết hợp vì theo kết quả của nhiều nghiên cứu, những người có kết hợp cả 2 trạng thái rối loạn glucose máu này sẽ có nguy cơ cao chuyển thành ĐTĐ typ 2 hơn nhóm người chỉ mắc 1 loại rối loạn glucose máu, đồng thời theo khuyến cáo của ADA, những đối tượng mắc cả 2 loại rối loạn glucose máu này nên được xem xét điều trị dự phòng ĐTĐ bằng metformin [10].

Cỡ mẫu nghiên cứu

- Theo các nghiên cứu can thiệp đã tiến hành trong nước, tỷ lệ bỏ nghiên cứu khá cao (50,9% trong nghiên cứu của tác giả Phan Văn Đoàn), do đó, theo kết quả từ công thức tính cỡ mẫu, số lượng người mỗi nhóm nghiên cứu cần tối thiểu 41 người, nhưng chúng tôi dự tính chọn khoảng 90 người mỗi nhóm.
- Thực tế, trong tổng số 369 người tiền ĐTĐ dạng kết hợp (có cả RLGMLĐ và RLDNG), chúng tôi đã lựa chọn nhóm nghiên cứu gồm 184 người đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ (những người đủ tiêu chuẩn

nhưng nhà xa quá, không có khả năng tái khám theo hẹn thì chúng tôi cũng không lấy vào nghiên cứu) chia 2 nhóm, nhóm can thiệp bằng thay đổi lối sống kết hợp metformin gồm 90 người và nhóm chỉ can thiệp bằng thay đổi lối sống gồm 94 người.

Thời gian nghiên cứu

Các nghiên cứu đều chỉ ra hiệu quả dự phòng ĐTĐ ở những đối tượng tiền ĐTĐ cần có thời gian đủ dài, nghiên cứu DPP theo dõi trong 3,2 năm, nghiên cứu IDPP tiến hành trong thời gian 3 năm, nghiên cứu Da Qing theo dõi trong 6 năm. Đó là các nghiên cứu trên thế giới, còn tại Việt Nam, các nghiên cứu mới chỉ có thời gian theo dõi trong 6 tháng – 1 năm. Do đó chúng tôi mong muốn tiến hành nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá hiệu quả can thiệp khách quan hơn.

Thực tế qua quá trình theo dõi nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ mất dấu nghiên cứu khá cao, tỷ lệ này tăng dần theo thời gian, sau 18 tháng có 86 người bỏ nghiên cứu, chiếm tỷ lệ 46,7%; vì vậy, mặc dù có những bệnh nhân có thời gian theo dõi lên đến 42 tháng nhưng do số lượng đối tượng nghiên cứu giảm dần nên để đảm bảo kết quả nghiên cứu, chúng tôi cắt tại thời điểm 18 tháng để phân tích số liệu. Đây cũng là thực trạng khó khăn chung của các nghiên cứu trong nước, nghiên cứu của Phan Văn Đoàn, tỷ lệ bỏ nghiên cứu sau 6 tháng: 10,7% và sau 12 tháng: 50,9%. Có thể chính vì lý do như vậy mà hầu hết các nghiên cứu đánh giá hiệu quả can thiệp dự phòng bệnh ĐTĐ typ2 hay hội chứng chuyển hóa trong nước đều theo dõi không quá 12 tháng: thời gian nghiên cứu của tác giả Phan Hướng Dương là 6 tháng, nghiên cứu của tác giả Phan Văn Đoàn là 12 tháng.

Lựa chọn metformin cho nghiên cứu

Trên thế giới và trong nước, cho đến nay, có nhiều thuốc đã được lựa chọn đưa vào trong các thử nghiệm để đánh giá hiệu quả dự phòng ĐTĐ typ 2 ở những đối tượng nguy cơ cao và thì hầu hết các thuốc đều chứng minh được được hiệu quả tuyệt vời trong việc làm chậm tiến triển ĐTĐ typ 2.

Tuy nhiên, trong số các thuốc đã được nghiên cứu thì metformin đã cho thấy không những có hiệu quả trong dự phòng bệnh ĐTĐT typ2 ở những đối tượng nguy cơ cao mà đây còn là thuốc có giá thành rẻ, đồng thời với lịch sử ra đời trên 60 năm, metformin cũng được nhận thấy là khá an toàn trong sử dụng, thuốc không có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào trong thời gian dài hạn, chỉ có một ít tác dụng phụ nhẹ: buồn nôn, hay cảm giác khó chịu trên đường tiêu hóa với tỷ lệ nhỏ (5-10%). Do đó, ADA cũng như nhiều hiệp hội ĐTĐ trên thế giới (IDF, Hội ĐTĐ Singapor) đã khuyến cáo metformin là thuốc duy nhất được sử dụng trong trường hợp dự phòng ĐTĐ typ 2 ở những người có nguy cơ cao.

Chính vì những lý do đó chúng tôi đã chọn metformin cho nghiên cứu can thiệp dự phòng ĐTĐ typ 2 ở những đối tượng tiền ĐTĐ.

Liều lượng metformin

Trong các khuyến cáo của ADA về điều trị dự phòng ĐTĐ không đưa ra liều lượng cụ thể cho metformin, do đó, không có một liều metformin chung cho mọi trường hợp tiền ĐTĐ. Tuy nhiên, các nghiên cứu với liều metformin khác nhau trên những đối tượng cụ thể khác nhau cũng đều thu được những kết quả nhất định.

Trong nước, tác giả Phan Hướng Dương dùng metformin với liều 1000 mg trên đối tượng có BMI > 23 kg/m^2, còn tác giả Phan Văn Đoàn dùng liều 1700 mg cũng với nhóm đối tượng BMI ≥ 23 kg/m^2 có kèm yếu tố nguy cơ THA/ rối loạn lipid máu.

Trên thế giới, tại Trung Quốc, Li và cộng sự dùng liều 250 mg x 3 lần / ngày (750mg/ngày); tại Mỹ, Knowler và cộng sự (nghiên cứu DPP) dùng liều 850mg x 2 lần / ngày (1700mg/ngày) ở nhóm đối tượng bao gồm nhiều chủng tộc có BMI > 24 kg/m^2; tại Ấn Độ, trong nghiên cứu IDPP, Ramachan dùng liều 250 mg x 2 lần/ngày (500mg/ngày) trên cộng đồng những người Ấn Độ gốc châu Á.

Như vậy, tất cả các nghiên cứu này, cả trong nước và trên thế giới, mặc dù dùng metformin ở những liều lượng khác nhau, nhưng đều có một điểm chung, đó là đều có hiệu quả trong dự phòng ĐTĐ typ2. Tuy nhiên, khi tìm hiểu sâu hơn các nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy:

- Trong nghiên cứu IDPP, lúc bắt đầu tiến hành nghiên cứu, 50 đối tượng nghiên cứu đầu tiên được dùng metformin với liều 1000mg/ngày (tăng liều từ từ, bắt đầu bằng 250 mg x 2 lần/ngày, sau 2 tuần tăng lên 500mg x 2 lần/ngày). Tuy nhiên, sau 40 ngày dùng metformon với phác đồ trên, 45% trong số 50 người này phàn nàn về nhiều triệu chứng của hạ glucose máu: cảm giác đói cồn cào, chóng mặt, vã mồ hôi và nếu ăn luôn thì những triệu chứng này sẽ giảm bớt, nên sau đó, các chuyên gia Ấn độ đã phải hạ liều metformin từ 500mg 2 lần/ ngày xuống chỉ còn 250mg x2 lần/ngày, và đây cũng là liều metformin được sử dụng trong suốt 3 năm tiến hành nghiên cứu IDPP.

- Điều trị metformin ở liều thấp sẽ ít tác dụng không mong muốn hơn so với dùng liều cao.

- Việc dùng thuốc 1 lần/ngày sẽ giúp các đối tượng nghiên cứu dễ tuân thủ điều trị hơn so với cách dùng 2 lần/ngày như các nghiên cứu trước.

- Trong số các nghiên cứu đã được tiến hành, nghiên cứu IDPP là nghiên cứu sử dụng metformin với liều thấp nhất (500m/ngày), tuy nhiên, đây cũng là nghiên cứu duy nhất tìm thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về

hiệu quả can thiệp giữa nhóm dùng thuốc và nhóm không dùng thuốc. Chính vì vậy, các tác giả của nghiên cứu IDPP nhận định rằng hiệu quả điều trị của metformin ở mức liều thấp có liên quan đến gen và chủng tộc [82].

- Nghiên cứu IDPP có đối tượng nghiên cứu bao gồm cả những người có BMI ở mức bình thường, do các chuyên gia Ấn Độ nhận thấy quần thể mắc ĐTĐ tại Ấn Độ có một số đặc điểm riêng: BMI thấp hơn, mức độ đề kháng insulin cao hơn, và ngưỡng để các yếu tố nguy cơ có ảnh hưởng đến ĐTĐ thấp hơn so với các quần thể khác. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có phần tương tự về đối tượng nghiên cứu: chủng tộc châu Á và bao gồm cả những đối tượng có BMI ở mức bình thường.

Từ những phân tích trên, chúng tôi đã quyết định dùng liều metformin 500mg/ngày, và thực tế kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, chỉ với liều metformin 500 mg cũng cho kết quả khả quan, tỷ lệ tiến triển ĐTĐ giảm hơn, tỷ lệ số đối tượng chuyển về mức glucose máu bình thường tăng hơn so với nhóm can thiệp thay đổi lối sống, đặc biệt là bệnh nhân dễ dung nạp hơn. Kết quả này cũng gợi ý cho chúng tôi thấy có thể xem xét đưa ra một liều điều trị khởi đầu cho những đối tượng tiền ĐTĐ chủng tộc châu Á ở mức 500 mg/ngày.

Theo dõi nghiên cứu

- Để quản lý các đối tượng trong suốt quá trình nghiên cứu, chúng tôi tiến hành khám, tư vấn qua điện thoại 1 tháng/ lần hoặc bất kỳ khi nào các đối tượng này có nhu cầu.
- Hẹn các đối tượng nghiên cứu đến khám lại tại bệnh viện 3 tháng/lần, (tuy nhiên chỉ lấy số liệu tại các thời điểm 3, 6, 12, 18 tháng).
- Tất cả các đối tượng khi tái khám đều liên hệ trước với nghiên cứu sinh, (người duy nhất theo dõi và điều trị), để có lịch hẹn cụ thể, đảm bảo tất cả các đối tượng được tạo điều kiện thuận lợi nhất khi tái khám.

- Các đối tượng cũng được khuyến khích báo cáo ngay bất cứ các dấu hiệu bất thường nảy sinh trong quá trình can thiệp để được xử lý kịp thời.
- Qua những lần khám định kỳ, chúng tôi đã phát hiện ra những đối tượng tiến triển từ tiền ĐTĐ thành ĐTĐ typ 2. Kết quả sau 18 tháng, tổng số có 4 đối tượng ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống kết hợp metformin và 12 đối tượng ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống tiến triển thành ĐTĐ typ2. Để đảm bảo vấn đề đạo đức trong nghiên cứu, những đối tượng này đã được rút ra khỏi nghiên cứu, và chuyển đến bác sỹ chuyên ngành nội tiết để điều trị ĐTĐ typ 2.

4.2.2. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu trước can thiệp

Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu: 54,8 tuổi, trong đó nữ giới chiếm 48,9% (Bảng 3.10), giữa 2 nhóm không có sự khác biệt về độ tuổi, giới tính ($p > 0,05$). Bảng 3.11 cho thấy, có 61,4% các đối tượng sinh sống tại khu vực thành thị và chỉ có 38,6% sống tại khu vực nông thôn, miền núi; 76,6% các đối tượng có trình độ học vấn từ THPT trở lên, đây cũng là đặc điểm phổ biến của các đối tượng khám tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô, chúng tôi thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$). Glucose máu lúc đói và sau 2h làm NPDNG của các đối tượng nghiên cứu trước khi can thiệp lần lượt là 6,1; 9,3 mmol/l và HbA1c: 5,69%; giữa 2 nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngoài ra, các chỉ số BMI, HA tâm thu, HA tâm trương, các chỉ số sinh hóa, huyết học của 2 nhóm nghiên cứu đều tương đương nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy có thể nói, các đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu: độ tuổi, giới tính, đặc điểm nhân trắc học, yếu tố tiền sử bệnh, huyết áp, chỉ số xét nghiệm

máu… của 2 nhóm can thiệp là tương tự nhau trước khi can thiệp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

4.2.3. Hiệu quả của can thiệp

4.2.3.1. Tỷ lệ cộng dồn đái tháo đường.

Mục tiêu chính của nghiên cứu can thiệp này là xác định tỷ lệ cộng dồn ĐTĐ typ 2 sau khi can thiệp bằng TĐLS + metformin.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ ĐTĐ sau 18 tháng ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống là 26,3% và nhóm can thiệp TĐLS + metformin là 10,6%; tỷ lệ mắc ĐTĐ là 16,6/100 người-năm và 5,4 /100 người-năm ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống và nhóm can thiệp TĐLS + metformin tương ứng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như một số nghiên cứu khác.

Cho đến nay, có một vài nghiên cứu trong nước và trên thế giới cũng đã chứng minh vai trò của can thiệp bằng TĐLS kết hợp điều trị metformin có thể làm giảm quá trình tiến triển thành ĐTĐ ở những người có nguy cơ cao. Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu cũng khác nhau, do mỗi nghiên cứu với thời gian theo dõi, đối tượng khác nhau

Nghiên cứu DPP (Hoa Kỳ) tiến hành can thiệp bằng thay đổi lối sống và metformin cho nhóm người béo phì, với thời gian trung bình 2,8 năm, kết quả cho thấy, tỷ lệ ĐTĐ ở nhóm chứng, nhóm điều trị can thiệp bằng thay đổi lối sống và nhóm điều trị bằng metformin lần lượt là 11, 4,8 và 7,8/100 ca/năm. Tỷ lệ cộng dồn ĐTĐ sau 3 năm ở các nhóm chứng, nhóm điều trị can thiệp bằng thay đổi lối sống và nhóm điều trị bằng metformin lần lượt là 28,9%, 14,4% và 21,7%. Đặc biệt hơn ở nghiên cứu này đó là tỷ lệ tiến triển ĐTĐ của nhóm can thiệp thay đổi lối sống thấp hơn so với nhóm can thiệp bằng metformin [7].

Còn tại Ấn Độ, Nghiên cứu IDPP trên nhóm đối tượng bao gồm cả những người có cân nặng bình thường cũng cho thấy tỷ lệ ĐTĐ cộng dồn ĐTĐ sau 3 năm ở nhóm chứng 55%, nhóm điều trị bằng metformin 40.5% và ở nhóm kết hợp cả 2 phương pháp là 39,5% [82].

Tương tự như vậy, kết quả nghiên cứu của Li và cộng sự (Trung Quốc) cho thấy, sau 12 tháng tỷ lệ ĐTĐ ở nhóm can thiệp Metformin 3%, và ở nhóm chứng: 16%, p = 0,011[81].

Ở trong nước, một số nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự. Nghiên cứu của tác giả Phan Hướng Dương theo dõi trong thời gian 6 tháng trên nhóm đối tượng thừa cân béo phì tại cộng đồng, kết quả cho thấy, tỷ lệ ĐTĐ ở nhóm dinh dưỡng luyện tập 13% và ở nhóm có can thiệp thêm metformin 4,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [84].

Nghiên cứu của tác giả Phan Văn Đoàn theo dõi trong thời gian 12 tháng, cũng trên nhóm đối tượng thừa cân, béo phì có kèm theo các yếu tố nguy cơ khác (THA, rối loạn lipid máu), đã cho kết quả: tỷ lệ ĐTĐ là 9.1/100 người-năm ở nhóm can thiệp tiết chế ăn uống và luyện tập kết hợp metformin [85].

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy một điểm khác biệt hơn hai nghiên cứu trong nước khi chứng minh được hiệu quả trong việc làm giảm quá trình tiến triển thành ĐTĐ ở trên những đối tượng tiền ĐTĐ có BMI ở mức bình thường (chứ không phải chỉ có hiệu quả trên đối tượng thừa cân béo phì). Bởi vì, thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng tiền đái tháo đường có BMI < 23 kg/m^2 chiếm tỷ lệ gần 40% (ở nhóm can thiệp metformin kết hợp TĐLS là 38,9%), do đó nếu chỉ can thiệp trên đối tượng thừa cân béo phì, chúng tôi sẽ bỏ sót một số lượng không nhỏ các đối tượng tiền ĐTĐ có BMI bình thường.

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, metformin với liều 500mg/ngày đã cho hiệu quả can thiệp không kém hơn các nghiên cứu trong

nước can thiệp với liều metformin cao hơn gấp 2-3 lần của chúng tôi. Rõ ràng, liều metformin thấp hơn sẽ ít các tác dụng không mong muốn hơn, dễ tuân thủ điều trị hơn (chỉ uống thuốc 1 lần/ngày) và chi phí điều trị thấp hơn. Đây cũng là một kết quả nghiên cứu hết sức khả quan của chúng tôi.

Như vậy các mặc dù thời gian, đối tượng, địa điểm nghiên cứu khác nhau, nhưng nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác đều cho thấy bằng cách can thiệp metformin kết hợp với thay đổi lối sống đã làm giảm số người tiến tiển thành ĐTĐ từ những người tiền ĐTĐ. Tuy nhiên, phân tích từ các kết quả cho thấy, tỷ lệ cộng dồn ĐTĐ này tăng dần theo thời gian, vì vậy thời gian theo dõi càng dài thì kết quả nghiên cứu càng có ý nghĩa. Thời gian theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi đã dài hơn hai nghiên cứu trong nước tuy nhiên, chúng tôi hy vọng nếu có điều kiện sẽ tiếp tục nghiên cứu theo dõi với thời gian dài hơn nữa để có số liệu khách quan hơn.

4.2.3.2. Tỷ lệ đối tượng chuyển về mức glucose máu bình thường sau can thiệp thay đổi lối sống + metformin.

Hiệu quả của metformin còn được thấy rõ trên tác dụng làm tăng số người chuyển từ tiền ĐTĐ về mức glucose máu bình thường. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ người có mức glucose máu bình thường (bao gồm những người có cả glucose máu lúc đói và glucose máu sau NPDNG) sau 12 và 18 tháng ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin tương ứng là 19,2%; 22,4%, ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống 5,8%; 4,8%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Nếu chỉ tính trên số người chỉ có glucose máu lúc đói hoặc glucose máu sau NPDNG ở ngưỡng bình thường, chúng tôi cũng thấy tỷ lệ này ở nhóm can thiệp TĐLS + metfỏmin giảm hơn nhóm can thiệp thay đổi lối sống có ý nghĩa thống kê. Kết quả này của chúng tôi tương tự như kết quả của nghiên cứu IDPP, DPP.

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của Phan Hướng Dương và Phan Văn Đoàn. Trong nghiên cứu của Phan Hướng Dương, sau 6 tháng tỷ lệ đối tượng có glucose máu trở lại bình thường ở nhóm dinh dưỡng luyện tập + metformin là 59,8% và ở nhóm chứng là 45%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Kết quả nghiên cứu của tác giả Phan Văn Đoàn cho thấy, tỷ lệ người có glucose máu bình thường sau 12 tháng can thiệp metformin và tiết chế ăn uống là 65,4%. Tuy nhiên trong những nghiên cứu này, các tác giả không phân tích kỹ glucose máu bình thường là bao gồm chỉ 1 trong 2 chỉ số hay cả 2 chỉ số glucose máu lúc đói và glucose máu sau NPDNG. Do đó, trong nghiên cứu của chúng tôi, nếu xét tổng số các trường hợp có glucose máu lúc đói bình thường, glucose máu sau NPDNG bình thường và nhóm người có cả glucose máu lúc đói và glucose máu sau NPDNG bình thường thì kết quả của chúng tôi cũng tương đương.

- ***So sánh chỉ số glucose máu trước và sau can thiệp ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống + metformin***

Kết quả của chúng tôi cho thấy, sau 18 tháng can thiệp, không những số người chuyển về mức glucose máu bình thường ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin nhiều hơn nhóm can thiệp thay đổi lối sống mà chúng tôi còn thấy, nếu so sánh tại trong cùng nhóm can thiệp TĐLS + metformin thì lượng glucose máu lúc đói, glucose máu sau NPDNG và HbA1c tại các thời điểm 3, 6, 12 và 18 tháng sau can thiệp giảm hơn so với thời điểm trước nghiên cứu có ý nghĩa thống kê. Lượng glucose máu giảm nhiều nhất ở ngay thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của nghiên cứu DPP và nghiên cứu của tác giả Phan Văn Đoàn.

4.2.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự tiến triển của tiền đái tháo đường

Các yếu tố nguy cơ mắc tiền ĐTĐ đã được biết đến đó là: tuổi ≥ 45, tiền sử gia đình (thuộc hàng thứ nhất) có người mắc ĐTĐ, tiền sử ĐTĐ thai nghén hoặc sinh con ≥ 4kg (đối với nữ), lối sống tĩnh tại, thừa cân, béo phì hoặc tỷ số vòng bụng/vòng hông cao (≥ 0,9 đối với nam và ≥ 0,8 đối với nữ), mắc bệnh THA, RLLP.... Do đó, các hiệp hội ĐTĐ trên thế giới cũng đưa ra những khuyến cáo về điều trị tiền ĐTĐ cho những đối tượng nguy cơ cao như thừa cân, béo phì có các yếu tố nguy cơ (tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, THA, RLLP máu…)

Tuy nhiên theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích những yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển ĐTĐ bằng mô hình hồi quy Cox đã cho thấy yếu tố nguy cơ có ảnh hưởng đến sự tiến triển từ tiền ĐTĐ thành ĐTĐ đó là: lượng glucose máu lúc đói và glucose máu sau 2h làm NPDNG. Những đối tượng càng có lượng glucose máu lúc đói và glucose máu sau 2h làm NPDNG càng cao thì càng có nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ. Ngoài ra, các yếu tố khác như: tuổi, giới, tiền sử gia đình có người mắc ĐTĐ, chỉ số BMI, vòng bụng….không thấy có ảnh hưởng đến tiến triển tiền ĐTĐ. Kết quả này của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu IDPP, các tác giả cũng nhận thấy, yếu tố có ảnh hưởng đến tiền ĐTĐ: glucose máu sau 2h NPDNG; các yếu tố không có ảnh hưởng: tuổi, giới, vòng bụng, BMI, tiền sử THA, hút thuốc lá…

Điều này cũng cho chúng tôi thấy cần xem xét đưa thêm vào khuyến cáo về điều trị can thiệp thuốc dự phòng ĐTĐ cho những người tiền ĐTĐ mà có mức glucose máu “cao”, vì khoảng giới hạn glucose máu lúc đói 5.6 – 7.0 cũng như là từ 7.8 – 11.0 là tương đối rộng.

4.2.3.4. Hiệu quả can thiệp trên các chỉ số nhân trắc

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy, sau can thiệp TĐLS + metformin, các chỉ số BMI, vòng bụng, tỷ lệ VB/VH giảm so với thời điểm

trước nghiên cứu, và giảm hơn so với nhóm can thiệp thay đổi lối sống; tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ có tại một số thời điểm.

Kết quả này của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu IDPP, sau can thiệp, không những chỉ số vòng bụng, cân nặng không thay đổi có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước can thiệp mà chỉ số cân nặng ở nhóm can thiệp lối sống tại thời điểm 24 tháng còn tăng hơn thời điểm trước can thiệp có ý nghĩa thống kê (p=0,035).

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi không tương đồng với một số nghiên cứu khác.

Nghiên cứu DPP (Hoa Kỳ) với thời gian theo dõi dài trung bình 2,8 năm, đã cho kết quả: các chỉ số vòng bụng, BMI, chỉ số VB/VH đều giảm có ý nghĩa thống kê, ở cả 2 nhóm can thiệp. Đó là do đối tượng của nghiên cứu này là những người béo phì và chương trình nghiên cứu với quy mô quốc gia đã có một đội ngũ chuyên gia tư vấn chuyên nghiệp để giám sát chặt chẽ, đảm bảo tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu đều tuân thủ chế độ thay đổi lối sống một cách bài bản nhất: có bác sỹ dinh dưỡng tư vấn chế độ ăn phù hợp với từng các nhân, xây dựng các bài tập thể dục riêng cho mỗi người trong từng tuần, từng tháng để sao cho cân nặng đạt mục tiêu giảm 7%. Chính vì vậy mà nghiên cứu này đã có kết quả cải thiện về cân nặng cũng như glucose máu rất khả quan.

Kết quả của chúng tôi cũng không tương tự như kết quả của nghiên cứu của tác giả Phan Hướng Dương, cả hai nhóm can thiệp trong nghiên cứu này đều đạt hiệu quả giảm cân có ý nghĩa thống kê với p < 0,001 và nhóm can thiệp metformin có tỷ lệ đối tượng BMI trở lại < 23 kg/m2 thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (nhóm chứng là 31%, nhóm metformin là 52%).

Điều này có thể được lý giải, vì đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu của tác giả Phan Hướng Dương là những người thừa cân béo phì nên khi được tư

vấn về nguy cơ ĐTĐ họ đã ý thức được tình trạng cân nặng của bản thân cần phải thay đổi nên đã tuân thủ tốt chương trình giảm cân đặt ra và đạt mục tiêu nghiên cứu. Mặt khác, nghiên cứu của tác giả Phan Hướng Dương, làm tại cộng đồng quận Hồng Bàng, Hải Phòng, có một đội ngũ cán bộ y tế cơ sở tham gia cùng trong các khâu tư vấn, theo dõi định kỳ nên đã giám sát các đối tượng nghiên cứu chặt chẽ, giúp họ tuân thủ liệu pháp thay đổi lối sống được tốt hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Ngoài ra, với thời gian nghiên cứu này chỉ 6 tháng, mà trên thực tế theo dõi nghiên cứu của chúng tôi và diễn biến của các nghiên cứu khác trên thế giới đều cho thấy, các chỉ số nhân trắc tại thời điểm 6 tháng sau can thiệp rất khả quan, tuy nhiên khi tiếp tục theo dõi thì các chỉ số này không những giữ nguyên như vậy mà thậm chí còn tăng lên hơn mức thời điểm trước nghiên cứu (nghiên cứu IDPP - Ấn Độ). Do đó, việc cần có 1 nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hơn là rất cần thiết để có một kết quả khách quan hơn.

4.2.3.5. Hiệu quả can thiệp trên chỉ số huyết áp

THA đã được xem là một trong các yếu tố nguy cơ của tiền ĐTĐ, ngoài ra, THA và tăng glucose máu là những thành phần để tạo nên hội chứng chuyển hóa. Kết quả từ các nghiên cứu trước đây đã cho thấy, cải thiện chỉ số glucose máu có vai trò làm giảm chỉ số huyết áp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở cả 2 nhóm can thiệp, chỉ số huyết áp, bao gồm cả HA tâm thu và HA tâm trương đều giảm có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 3, 6, 12, 18 tháng so với thời điểm trước nghiên cứu, tuy nhiên trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nhĩa thống kê về chỉ số huyết áp giữa 2 nhóm can thiệp tại cùng thời điểm.

Kết quả khả quan này có được một phần là do trước khi nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân lần đầu tiên được phát hiện THA khá cao (tỷ lệ người có HA tâm

thu > 140 mmHg chiếm 21,3% ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống và 21,1% ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin – bảng 3.21), đây cũng là thực trạng về bệnh THA ở nước ta, theo điều tra 740 người từ 18 tuổi trở lên tại huyện Sao Đỏ tỉnh Hải Dương năm 2009 của Hồ Thị Kim Thanh và cộng sự, kết quả cho thấy có 31,9% không biết mình bị THA và trong số những người đã được chẩn đoán THA chỉ có 59,2% được điều trị [129]. Chính vì thực trạng chung như vậy mà những đối tượng lần đầu được chẩn đoán THA cũng như những người THA mà điều trị không thường xuyên trong nghiên cứu của chúng tôi, nhờ có chương trình nghiên cứu này đã được theo dõi, điều trị HA nên kết quả kiểm soát HA rất tốt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các đối tượng có bệnh THA đi kèm sẽ được hẹn tái khám 1 tháng/lần để kiểm tra và kê đơn tháng tiếp theo, nên số người có HA tâm thu > 140 mmHg ở cả 2 nhóm can thiệp đều giảm so với trước nghiên cứu, sau 18 tháng tỷ lệ người có HATT > 140 mmHg ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin là 7,3% ở và nhóm can thiệp TĐLS là 11,7% .

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Phan Hướng Dương và Phan Văn Đoàn, Hồ Thị Kim Thanh.

4.2.3.6. Hiệu quả can thiệp trên chỉ số lipid máu

RLDNG có mối liên hệ với các yếu tố nguy cơ của bệnh mạch máu lớn bao gồm tăng huyết áp, giảm HDL cholesterol, tăng triglycerid và ít thường xuyên hơn đó là tăng LDL Cholesterol. Sự có mặt của các yếu tố nguy cơ này có mối liên kết với tăng insulin trong máu, chính nó có liên quan với giai đoạn đề kháng insulin kéo dài dẫn đến phát triển bệnh ĐTĐ typ 2.Trong một phân tích hồi cứu, Haffner đã kết luận rằng tiền ĐTĐ đã có một quá trình nguy cơ xơ vữa mạch máu, có thể nhiều năm, trước khi khởi phát RLDNG [130].

Trong một nghiên cứu khác, Wingard cho thấy có 23% những bệnh nhân mới được chẩn đoán RLDNG có các bệnh tim mạch [131].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sau 18 tháng, không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về các chỉ số lipid máu. Đặc biệt, nếu phân tích tại từng mốc thời điểm 3, 6, 12 và 18 tháng của các thành phần lipid khác nhau, so sánh với thời điểm trước nghiên cứu thì có thể thấy, có những thời điểm các chỉ số này thay đổi có ý nghĩa thống kê nhưng sự thay đổi này không ổn định, thời điểm sau lại tăng.

Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của C.L.Li, trong nghiên cứu trên nhóm đối tượng Trung Quốc, các tác giả cũng không tìm thấy có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê của các chỉ số lipid [81].

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi không tương đồng với kết quả nghiên cứu của Phan Hướng Dương và của Phan Văn Đoàn, trong các nghiên cứu này, sau thời gian theo dõi 6 - 12 tháng, chỉ số LDL-C, triglycerid giảm và HDL-C tăng có ý nghĩa thống kê.

Như phân tích ở trên đã nói, qua quá trình chúng tôi theo dõi các đối tượng liên tục trong thời gian 18 tháng, chúng tôi nhận thấy, sự thay đổi các chỉ số lipid của các đối tượng nghiên cứu không ổn định, ví dụ như chỉ số LDL-C ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin tại thời điểm 6 tháng giảm hơn so với thời điểm trước nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, nhưng tiếp tục theo dõi thì lại không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào, tương tự như vậy với chỉ số triglycerid ở nhóm can thiệp thay đổi lói sống. Vì vậy, chúng tôi thấy rằng, nên có nghiên cứu khác với thời gian dài hơn để có đánh giá tổng thể và khách quan hơn về hiệu quả của các biện pháp can thiệp.

4.2.3.7. Đánh giá tuân thủ điều trị

Tại mỗi lần tái khám, tất cả các đối tượng nhiên cứu trong nhóm can thiệp TĐLS + metformin sẽ phải nộp lại vỏ thuốc, và chúng tôi sẽ tính % số lượng thuốc các đối tượng đã dùng; đồng thời tất cả đều được tư vấn dùng thuốc đều đặn, đủ thuốc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, 93,4% các đối tượng trong nhóm can thiệp TĐLS + metformin đều có chỉ số sử dụng thuốc ≥ 80%, đây là một kết quả rất tốt. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của nghiên cứu IDPP.

Tuy nhiên, để đánh giá sự tuân thủ trong quá trình thực hành chương trình lối sống tích cực, một phần quan trọng góp phần vào sự thành công của can thiệp, thì chúng tôi chỉ đánh giá qua sự thay đổi của các chỉ số nhân trắc và các câu hỏi về chế độ tập luyện, ăn uống. Đây cũng là một hạn chế của nghiên cứu này bởi vì chúng tôi không có đủ nhân lực để xây dựng một chế độ luyện tập, dinh dưỡng cho từng cá nhân và đánh giá tuân thủ về rèn luyện thể lực, dinh dưỡng cho từng cá nhân cụ thể.

4.2.3.8. Một số bàn luận về nhóm can thiệp thay đổi lối sống

Hiệu quả tích cực của biện pháp can thiệp lối sống trong dự phòng ĐTĐ typ 2 ở những người tiền ĐTĐ đã được chứng minh trong nhiều nghiên nghiên cứu, hoạt động thể lực đã chứng minh được lợi ích: tăng độ nhạy với insulin, cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu, giảm huyết áp, kiểm soát cân nặng, cải thiện khả năng kiểm soát glucose máu, giảm nguy cơ tim mạch, làm chậm tiến triển thành ĐTĐ. Trong một số nghiên cứu lớn, các tác giả đã cho thấy thay đổi lối sống thậm chí có hiệu quả tốt hơn so với can thiệp bằng thuốc [7].

Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi lại không tương tự như phần lớn các nghiên cứu đó, không như kỳ vọng của chúng tôi tại thời điểm trước nghiên cứu. Số người ĐTĐ mới được chẩn đoán cộng dồn tại thời điểm 18 tháng là 14 người, chiếm tỷ lệ 16,6/100 người - năm, đây là tỷ lệ tương đối

cao so với các nghiên cứu trên thế giới (Nhật Bản: 3% [64]; Trung quốc: 46%/6 năm [5]; Úc: 2,2% [65]); đặc biệt, sau 18 tháng theo dõi chỉ có 3 người chuyển về mức đường máu bình thường, trong khi đó kết quả của nghiên cứu GGT Diabetes Project: 18,1%/năm [65]; nghiên cứu GOAL Lifestyle Implementation Trial: 43%/3 năm [132].

Mặc dù có một số chỉ số chúng tôi thấy có thay đổi có nghĩa thống kê tại một số thời điểm nhất định nhưng sự thay đổi này không ổn định. Đặc biệt có thể thấy, các chỉ số glucose máu lúc đói, cũng như glucose máu sau 2h NPDNG đã không thay đổi có nghĩa thống kê so với thời điểm ban đầu. Kết quả này của chúng tôi tương tự như kết quả của nghiên cứu DE-PLAN [133], các tác giả cũng không thấy có sự thay đổi về chỉ số glucose và lipid máu sau 12 tháng can thiệp bằng thay đổi lối sống.

Kết quả này có thể được lý giải bởi đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả những người có cân nặng bình thường, (BMI trung bình 23,86 kg/m^2) nên chỉ số BMI trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi không thay đổi so với trước nghiên cứu, có những tháng giảm nhưng có những tháng lại tăng, nên tính chung cả quá trình trên tổng số các đối tượng thì các chỉ số nhân trắc không thay đổi nhiều. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của các tác giả Ấn Độ, các chỉ số cân nặng, vòng bụng tại thời điểm 24 tháng thậm chí còn tăng so với thời điểm trước nghiên cứu. Tuy nhiên so với kết quả của một số nghiên cứu thì có sự khác biệt, nghiên cứu DPP (hoa Kỳ), kết quả trong suốt quá trình theo dõi 2,8 năm, 43% đối tượng nghiên cứu đã giảm cân nặng > 5% (đặc biệt ở nhóm can thiệp TĐLS, chỉ số cân nặng giảm tốt hơn nhóm can thiệp bằng metformin) [6]; nghiên cứu GGT: sau 12 tháng các đối tượng đã giảm 2.52kg cân nặng [65]; nghiên cứu của Phan Hướng Dương, sau 6 tháng các đối tượng đã giảm 2,8 kg ($p < 0,001$). Một phần do đối tượng nghiên cứu là những người béo phì, và đặc biệt hơn nữa, đó là các nghiên cứu

này đều có một nhóm chuyên gia tư vấn theo sát bệnh nhân hàng tuần để hướng dẫn các bài thể dục cũng như xây dựng chế độ ăn cho từng đối tượng để kiểm soát chặt chẽ quá trình tập luyện, dinh dưỡng nhằm đạt mục đích giảm cân. Do đó, trong nghiên cứu DPP, nhóm can thiệp thay đổi lối sống thậm chí giảm cân tốt hơn nhóm can thiệp metformin, nên hiệu quả ngăn chặn ĐTĐ typ 2 của nhóm can thiệp thay đổi lối sống còn cao hơn nhóm can thiệp metformin [7].

Một vấn đề nữa trong nghiên cứu của chúng tôi là, mặc dù đối tượng nghiên cứu có trình độ văn hóa ở mức trung học phổ thông trở lên (83%), là những người có hiểu biết nhất định về bệnh ĐTĐ và các nguy cơ biến chứng, tuy nhiên việc tuân thủ điều trị theo phương pháp thay đổi lối sống không đạt kết quả như kỳ vọng. Để liệu pháp thay đổi lối sống đạt hiệu quả tốt, những người tham gia nghiên cứu phải có quyết tâm, bản lĩnh vững vàng, tuy nhiên thực tế theo dõi nghiên cứu cho chúng tôi thấy, việc thay đổi chế độ sinh hoạt với lối sống tích cực giảm cân nặng, tập luyện thể thao, dường như là khá khó khăn với các đối tượng này, chính vì vậy, ở nhóm can thiệp thay đổi lối sống, các chỉ số glucose, lipid máu không thay đổi, điều này là hoàn toàn phù hợp trong bối cảnh chung của nghiên cứu. Hơn nữa, cũng cần có thêm những nghiên cứu khác để đánh giá sự khác biệt trong tuân thủ điều trị của các nhóm đối tượng khác nhau.

4.2.3.9. Tác dụng không mong muốn khi can thiệp thay đổi lối sống kết hợp metformin

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài những bệnh nhân tự ý bỏ nghiên cứu, có 3 bệnh nhân ở nhóm can thiệp TĐLS + metformin phải ngừng tham gia nghiên cứu do tác dụng phụ của metformin:

- 1 bệnh nhân nam 60 tuổi, BMI trước nghiên cứu 23 kg/m^2, sau 6 tháng theo dõi giảm cân nhiều, giảm 5 kg trong vòng 6 tháng theo dõi (7%) và bệnh nhân rất lo lắng. Chúng tôi đã tiến hành kiểm tra sức khỏe tổng thể cho bệnh nhân nhưng không phát hiện có bất thường nào khác. Sau khi dừng thuốc metformin thì cân nặng của bệnh nhân tăng dần trở lại.

Trong các tài liệu về dược lý, một trong những tác dụng khác ngoài tác dụng điều trị ĐTĐ của metformin đó là gây giảm cân. Nghiên cứu của Seifarth C cho thấy metformin với liều 2500mg có tác dụng giảm 5,8 kg/6 tháng ở những người béo phì, và những người có đề kháng inssulin càng nặng thì càng giảm được nhiều cân[134]. Metformin gây giảm cân ở những đối tượng thừa cân béo phì, tuy nhiên ở bệnh nhân này thời điểm trước nghiên cứu cân nặng nằm ở trong ngưỡng bình thường, nhưng có thể do metformin gây cảm giác chán ăn, nên làm cân nặng giảm nhiều.

- 2 bệnh nhân bị đi ngoài phân lỏng mặc dù đã chia nhỏ liều thuốc, tác dụng không mong muốn của metformin trên đường tiêu hóa bao gồm các triệu chứng: chán ăn, tiêu chảy, đầy bụng, cảm giác khó chịu ở bụng hoặc dạ dày…. Theo nghiên cứu của Dandona P, tỷ lệ tiêu chảy trong số những bệnh nhân ĐTĐ phải điều trị bằng metformin chiếm 20% [135]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có một số bệnh nhân lúc khởi đầu điều trị bằng metformin cũng bị đại tiện phân lỏng/phân nát thoáng qua, tuy nhiên sau khi chia nhỏ liều thuốc, uống 250 mg x 2 lần/ngày thì các triệu chứng này hết nhưng vẫn còn 2 bênh nhân bị đi ngoài phân lỏng nhiều lần trong ngày nên bắt buộc phải dừng tham gia nghiên cứu, không đạt được đến lần tái khám thứ nhất.

Ngoài ra, trong suốt quá trình theo dõi chúng tôi không gặp trường hợp nào có men gan tăng quá 1,5 lần so với giá trị bình thường, không có trường hợp nào có creatinin máu > 130 µmol/l , không có trường hợp nào bi thiếu máu,

hoặc mẩn ngứa, mề đay, do đó không có đối tượng nào phải dừng nghiên cứu vì những lý do này.

Một vấn đề thuận lợi nữa trong nghiên cứu của chúng tôi đó là, suốt thời gian theo dõi 18 tháng, không có đối tượng nào xuất hiện tình trạng suy tuần hoàn, thiếu oxy máu cấp, nhiễm toan lactic, có thai.

Như vậy, có thể thấy metformin với lịch sử ra đời hơn 60 năm một lần nữa đã chứng minh, với liều 500mg/ngày là khá an toàn trong điều trị ở những người tiền ĐTĐ.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu của chúng tôi mặc dù là nghiên cứu can thiệp nhưng không thực hiện được phương pháp chia mẫu ngẫu nhiên, không có nhóm placebo, không làm mù, nên kết quả nghiên cứu cũng bị hạn chế một phần.

Do hạn chế về nguồn lực con người, nên trong nghiên cứu này, nghiên cứu sinh đồng thời là người khám, tư vấn, quản lý, theo dõi chế độ tập luyện, ăn uống, dùng thuốc... ngoài ra, có thêm 1 điều dưỡng phụ trách việc cân, đo các chỉ số nhân trắc, làm xét nghiệm NPDNG, do đó, các đối tượng nghiên cứu đã không được giám sát chặt chẽ chế độ thay đổi lối sống. Cũng chính vì vậy, nhóm đối tượng áp dụng chế độ thay đổi lối sống trong nghiên cứu của chúng tôi có số người tiến triển thành ĐTĐ khá cao, không có được kết quả khả quan như các nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước.

Do kinh phí hạn chế, những bệnh nhân ở tỉnh xa, ngoài cấp miễn phí thuốc metformin, chúng tôi không thể đài thọ chi phí đi lại, xét nghiệm … nên đã có một số lượng khá lớn các đối tượng bỏ nghiên cứu, điều này đã phần nào ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.

Vì quá trình tiến triển của ĐTĐ từ tiền ĐTĐ khoảng 1-5 năm nên các nghiên cứu trên thế giới đánh giá quả can thiệp dự phòng ĐTĐ typ 2 đều tiến hành trong thời gian khá dài. Thời gian nghiên cứu của chúng tôi mặc dù dài hơn các nghiên cứu trong nước, tuy nhiên còn hạn chế so với các nghiên cứu trên thế giới, vì vậy, dù cho kết quả nghiên cứu này của chúng tôi là hết sức tích cực, nhưng nếu có điều kiện chúng tôi hy vọng tiếp tục được thực hiện nghiên cứu với thời gian dài hơn nữa để có kết quả khách quan hơn.

KẾT LUẬN

1. Tỷ lệ tiền đái tháo đường tại khoa khám chữa bệnh theo yêu cầu - bệnh viện Bạch Mai

- Tỷ lệ tiền ĐTĐ tại khoa KCBTYC bệnh viện Bạch Mai: 58,3%; trong đó, tỷ lệ người chỉ mắc RLDNG là 15,7%, chỉ mắc RLGMLĐ 26,9% và mắc kết hợp cả RLDNG và RLGMLĐ là 57,4%
- Các yếu tố nguy cơ làm tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ là: tuổi ≥ 45 và THA.

2. Hiệu quả can thiệp metfomin ở những người tiền đái tháo đường

- Sau 18 tháng điều trị bằng phương pháp thay đổi lối sống kết hợp với metformin 500mg/ngày ở những người tiền ĐTĐ dạng kết hợp RLGMLĐ và RLDNG cho kết quả: tỷ lệ mắc ĐTĐ cộng dồn thấp hơn nhóm chỉ can thiệp thay đổi lối sống (10,6% so với 26,3%, $p < 0,05$); đồng thời tỷ lệ người chuyển từ tiền ĐTĐ về mức glucose máu bình thường cao hơn nhóm can thiệp thay đổi lối sống (22,4% so với 4,8%, $p < 0,05$).
- Các yếu tố nguy cơ đối với sự tiến triển thành ĐTĐ: lượng glucose máu lúc đói, và glucose sau 2h làm NPDNG. Những đối tượng có lượng glucose máu lúc đói và glucose máu sau 2h làm NPDNG càng cao thì càng có nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ.
- Metformin với liều 500mg/ngày điều trị ở những người tiền ĐTĐ dạng kết hợp là khá an toàn, dung nạp tốt, ít tác dụng không mong muốn.

KIẾN NGHỊ

1. Cần có một chương trình truyền thông rộng rãi tại cộng đồng, các cơ sở khám bệnh, đặc biệt là tại cơ sở khám chữa bệnh ban đầu, để những người mắc tiền đái tháo đường sẽ được chẩn đoán sớm đồng thời được can thiệp sớm để làm chậm quá trình tiến triển thành ĐTĐ typ2, từ đó sẽ làm giảm được tỷ lệ mắc ĐTĐ typ 2 trong cộng đồng.

2. Những người được chẩn đoán tiền đái tháo đường dạng kết hợp: mắc đồng thời rối loạn glucose máu lúc đói và rối loạn dung nạp glucose, thì bên cạnh việc áp dụng chế độ thay đổi lối sống nên được cân nhắc điều trị thêm metformin 500mg/ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chan JC, Malik V, Jia W et al. (2009). Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA*. 301, 2129–2140.
2. Misra A, L. Khurana (2008). Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 93, S9–S30.
3. International diabetes federation (2017). IDF Diabetes Atlats - Eighth edition 2017.
4. Bệnh viện Nội tiết Trung Ương (2013). Báo cáo Hội nghị tổng kết hoạt động của Dự án phòng chống đái tháo đường quốc gia năm 2012 và triển khai kế hoạch năm 2013.
5. Xiao-Ren Pan, Guang-Wei Li (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care*. April vol(20), 537-544.
6. Jaakko Tuomilehto, Jaana Lindström et al. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 344, 1343-1350.
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al (2002). Diabetes prevention program research group, Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 346, 393-403.
8. The Birmingham Diabetes Survey Working Party (1976). Ten-year follow-up report on Birmingham Diabetes Survey of 1961. *Br Med J*. 3(2 6026), 35-7.

9. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH (1988). The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N Engl J Med*. 319, 1500-6.
10. American diabetes asociation (2012). Standards of Medical Care in Diabetes - 2012.
11. International Diabetes Federation (2013). IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
12. American Diabetes Asociation (2003). Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus.
13. World Health Organization (2009). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *Geneva, Switzerland: World Health Organization.*
14. Alberti KG, PZ, Zimmet (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 15(7), 539–53.
15. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 20, 1183–97.
16. American Diabetes Association (2010). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care,* .33(1), S11–61.
17. The International Expert Committee (2009). International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 32, 1327–34.

18. The DETECT-2 Collaboration Writing Group et al. (2010). Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnosis criteria for diabetes. *Diabetes Care 2010.*
19. World health organization (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia.
20. American Diabetes Association (2018). Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 42(1).
21. C. Sabanayagam, A. Shankar, S.C.Lim et al. (2011). Serum C-reactive protein level and prediabetes in two Asian populations. *Diabetologia* 54(4), 767-775.
22. Lorga T, Aung MN, Naunboonruang P et al. (2012). Predicting prediabetes in a rural community: a survey among the Karen ethnic community, Thasongyang, Thailand. *Int J Gen Med*. 5, 219–225.
23. King H, Keuky L, Seng S et al (2005). Diabetes and associated disorders in Cambodia: two epidemiological surveys. *Lancet* 366, 1633–9.
24. Shamima Akter, M Mizanur Rahman, Sarah Krull Abe (2014). Prevalence of diabetes and prediabetes and their risk factors among Bangladeshi adults: a nationwide survey. *Bulletin of the World Health Organization* 92, 204-213A. .
25. Uehara, Akihiko, kurotani et al. (2014). Prevalence of diabetes and pre-diabetes among workers: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *Diabetes research and clinical practice*. 106, 118-27.
26. Xu Y, Wang L, He Je et al. (2013). Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*. 310(4), 948-59.

27. Pradana Soewondo, Pramono, Laurentius A (2011). Prevalence, characteristics, and predictors of pre-diabetes in Indonesia. *Med J Indones*. 20, 283-94.
28. Nguyễn Kim Hưng và Trần Thị Hồng Loan (2001). Điều tra dịch tễ học bệnh ĐTĐ ở người trưởng thành (≥15 tuổi) năm 2001 tại TP.HCM. *Chuyên đề vấn đề dinh dưỡng trong thời kỳ chuyển tiếp: Tiểu đường*. Hội Y Dược học Thành phố Hồ Chí Minh.
29. Tạ Văn Bình và cộng sự (2004). Điều tra dịch tễ học bệnh đái tháo đường, các yếu tố nguy cơ và các vấn đề liên quan đến quản lý bệnh đái tháo đường trong phạm vi toàn quốc. *Đề tài nghiên cứu cấp nhà nước*.
30. Hoàng Kim Ước và cộng sự (2007). Điều tra dịch tễ học bệnh đái tháo đường và yếu tố nguy cơ ở tỉnh Kiên Giang năm 2004. *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học, Hội nghị Khoa học ngành Nội tiết và Chuyển hóa Việt Nam lần III*, 704 – 705.
31. Đỗ T N Diệp, Phan N T Bình và Trần Q Cường (2012). Thực trạng bệnh đái tháo đường týp 2 và hội chứng chuyển hóa tại TP HCM và một số yếu tố liên quan. *Tạp chí DD&TP/Journal of Food and Nutrition Sciences*. 8(số 4 - Tháng 11).
32. Ngoc Minh Pham (2011). Prevalence and Risk factors of Diabetes and Prediabetes Among Adults in Vietnam", *http://aparc.fsi.stanford.edu/asiahealthpolicy/events/*.
33. Tran Q Binh, Pham T Phuong và Bui T Nhung (2012). Prevalence and correlates of hyperglycemia in a rural population, Vietnam: implications from a cross sectional study. *BMC Public Health*. 12, 939.

34. Cao Mỹ Phượng, Đinh Thanh Huề, Nguyễn Hải Thuỷ (2011). Nghiên cứu kết quả can thiệp phòng chống tiền đái tháo đường trên cộng đồng tai huyện Cầu Ngang, tỉnh Trà Vinh. *Y dược học*. 3(1), 37-44.

35. Đỗ Trung Quân (2015). Tỷ lệ đối tượng tiền ĐTĐ tại khoa khám chữa bệnh theo yêu cầu - bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí nội tiết - đái tháo đường*. 14, 71-76.

36. McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie JE, Marmot MG (1992). Relationship of glucose tolerance and hyperinsulinaemia to body fat patterning in South Asians and Europeans. *Diabetologia*. 35, 785-91.

37. Meera Bhagyanathan, Deepak Dhayanithy, Vijayan Ampaya Parambath (2017). Acanthosis nigricans: A screening test for insulin resistance – An important risk factor for diabetes mellitus type-2. *J Family Med Prim Care*. 6(1), 43-46.

38. Min-Ju Kim, Nam-Kyoo Lim, Sun-Ja Choi and Hyun-Young Park (2015). Hypertension is an independent risk factor for type 2diabetes: the Korean genome and epidemiology study. *Hypertension Research* 38(783-9).

39. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG (1995). Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ*. 310, 560-4.

40. David M. Nathan, Mayer B. Davison, Ralph A. Defronzo (2007). Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. *diabetes Care*. 30, 753-9.

41. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al. (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 30, 753–759.

42. Nguyễn Thy Khuê (2007). *Bệnh đái tháo đường*, Nội tiết học đại cương. Nhà xuất bản Y học.
43. Janet B.McGill. Nguyễn Khoa Diệu Vân, chủ biên (2012). Nội tiết học trong thực hành lâm sàng-The Washington Manual. *Nhà xuất bản y học*, 374-391.
44. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, et al (1991). Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med*. 324(11), 733-9.
45. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Saloranta C et al (1989). Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 321(6), 337-43.
46. JL Leahy (1990). Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care*. 13(9), 992-1010.
47. Banerji MA, Norin AJ, Chaiken RL, Lebovitz HE (1993) HLA-DQ associations distinguish insulin-resistant and insulin-sensitive variants of NIDDM in black Americans. *Diabetes Care*. 16(2), 429-33.
48. Chaiken RL, Banerji MA, Huey H, Lebovitz HE (1993). Do blacks with NIDDM have an insulin-resistance syndrome?. *Diabetes*. 42(3), 444-9.
49. Henry RR, B. Gumbiner (1991). Benefits and limitations of very-low-calorie diet therapy in obese NIDDM. *Diabetes Care*. Sep 14(9), 802-23.
50. Sjostrom L et al (2004). Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 351, 2683-2693.
51. Handelsman Y, Lindroos AK, Peltonen M et al. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract*. 17(Suppl 2), 1-53.

52. American Diabetes Association (2016). Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *Diabetes Care*.39.
53. DeRuiter Jack (2003). Overview of the antidiabetic agents. *Endocrine Pharmacotherapy Module, Spring, 20*. http://www.auburn.edu/~deruija/endo_diabetesoralagents.pdf.
54. P. Trouillas et al. (2013). Mechanism of one-electron oxidation of metformin in aqueous solution. *Cite this: DOI: 10.1039/c3cp50602a*.
55. Graham Rena, Ewan R. Pearson, Kei Sakamoto (2013). Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights?. *Diabetologia* 56, 1898–1906.
56. Li Gonga et al (2012). Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 22(11), 820–827.
57. The electronic medicines compendium (emc). Metformin 500mg tablets. *https://www.medicines.org.uk/emc/product/594/smpc*.
58. Bộ y tế (2017). Quy trình lâm sàng chẩn đoán và điều trị đái tháo đường typ 2.
59. International Diabetes Federation (2017). IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care.
60. American Diabetes Association (2014). Guideline for Prediabetes: Strategies for Effective Screening, Intervention and Follow-up. *Professional Diabetes*.
61. Singapore Ministry of Health (2017). Managing Pre-diabetes – A growing health concern. *Agency for Care Effectiveness*.
62. Eriksson KF, F, Lindgärde (1991). Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*. Dec;34(12), 891-8.

63. Jaana Lindström, Johan G.Eriksson et al (2003). Prevention of diabetes mellitus with Impaired glucose tolerance in the Finnish diabetes prevention study: Results from a randomized clinical trial. *JASN*. 14(suppl 2), S108-S113.

64. Kinori Kosakaa, Mitsuihiko Nodaa, Kuzuyab, Takeshi (2005). Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 67, 152–162.

65. Tiina Laatikainen, Dunbar, James A et al, (2007). Prevention of Type 2 Diabetes by lifestyle intervention in an Australian primary health care setting: Greater Green Triangle (GGT) Diabetes Prevention Project. *BMC Public HealthBMC* series open, inclusive and trusted 2007 .7:249.

66. Bourn DM et al (1994). Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention program have an effect?. *Diabetes Care*. Nov;17(11), 1311-9.

67. Nguyễn Vinh Quang và cộng sự (2008). *Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh đái tháo đường typ 2 và hiệu quả của biện pháp can thiệp cộng đồng tại Nam Định, Thái Bình (2002-2004)*, Luận án tiến sỹ, Học viện Quân y.

68. Nguyễn Văn Lành , Nguyễn Văn Tập , Nguyễn Thị Thùy Dương, Phan Trọng Lân (2014). Hiệu quả một số biện pháp can thiệp cộng đồng phòng, chống đái tháo đường ở người Khmer từ 45 tuổi trở lên tại tỉnh Hậu Giang năm 2012 – 2013. *Tạp chí Y học dự phòng*. 1(149).

69. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators (2006). Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 368, 1096– 1105.

70. Buchanan TA et al (2002). Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 51(2796-2803).
71. Rosenstock J et al. (2010). Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes.*Diabetes Care*. 33, 1173-1175.
72. Rosenstock J, Foley JE et al, (2008). Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 31, 30–35.
73. Jeremy L. Johnson, Katherine S. O'Neal, Christopher C. Pack, Minhye K. Kim (2014). Management of a Prediabetes Case With the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin. *Sage Journal*. 48(6), 811–815.
74. Gerstein HC et al (2012). Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 367, 319-328.
75. Torgerson JS et al (2004). XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 27, 155-161.
76. Eguchi K, Tomizawa H et al (2007). Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on insulin resistance and hormonal markers in patients with impaired glucose tolerance and early diabetes. *Hypertens Res*. 30(1), 23-30.
77. Gore DC et al (2005). Infuence of metformin on glucose intolerance and muscle catabolism following severe burn injury. *Ann Surg*. 241(1), 334-42.

78. Caballero AE, Delgado A et al (2004). The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and infammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(8), 3943-8.
79. Flores-Saenz JL, Trujilo-Arriaga HM et al (2003). Crossover and double blind study with metformin and rosiglitazone in impaired glucose tolerance subjects.*Proc West Pharmacol Soc*. 46, 143-7.
80. Morel Y et al (1999). Metformin treatment leads to an increase in basal, but not insulin-stimulated, glucose disposal in obese patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med*. 16(8), 650-5.
81. Li CL et al (1999). Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med*. 16(6), 477-81.
82. Ramachandran A, C.Snehalatha et al (2006). The Indian diabetes prevention programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. Feb;49(2), 289-97.
83. Diabetes Prevention Program Research Group (2009). 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 374, 1677-1686.
84. Phan Hướng Dương, Nguyễn Trần Hiển, Hoàng Trung Vinh (2015). Đánh giá hiệu quả can thiệp tiền đái tháo đường ở người thừa cân, béo phì tại thành phố Hải Phòng. *Y học Việt nam*. 1, 19-22.
85. Phan Văn Đoàn, Hoàng Trung Vinh, Nguyễn Văn Tiến (2016). Kết quả điều trị bệnh nhân tiền đái tháo đường bằng tiết chế ăn uống, luyện tập thể lực kết hợp với metformin.*Y học Việt nam*. 1(443).

86. Lívia Nascimento de Matos, Guilherme de Vieira Giorelli, Amir Saado (2011). Prevalence of prediabetes in patients with metabolic risk. *Sao Paulo Med J*. 129(5), 300-8.
87. FDA (2016). FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. *https://www.fda.gov/media/96771/download*.
88. WHO (2011). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.*Vitamin and Mineral Nutrition Information System.*
89. Tường Thị Vân Anh, Đỗ Trung Quân (2018). Nồng độ lipid và CRP-hs huyết tương ở bệnh nhân tiền ĐTĐ. *Tạp chí Y học thực hành.* 12(1087), 5-8.
90. ADA (2014). *Diabetes Care. 2014.* 37, S14-80.
91. NIAAA. *https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking*,
92. ADA. http://www.diabetes.org/food-and-fitness/food/what-can-i-eat/making-healthy-food-choices/non-starchy-vegetables.html?loc=cyp".
93. WHO. https://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_tqs.pdf".
94. WHO. https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical_activity_intensity/en/.
95. Blumchen M, Jette K, Sidney G (1990). Metabolic Equivalents (METS) in Exercise Testing, Exercise Prescription, and Evaluation of Functional Capacity. *Clin. Cardiol.* 13, 555-565.
96. American College of Sports Medicine (2008). Physical Activity Guidelines for Americans. *http://www.acsm.org*.

97. Barbara E. Ainsworth H, William L et al (2000). Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 32(9), 498-504.
98. WHO expert consultation (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Public Health*. 363(9403), 157-163.
99. WHO (2008). Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation.
100. US. Department of health and human services (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.
101. Hội Tim mạch Việt Nam (2010). Khuyến cáo 2008 của hội Tim mạch Việt Nam về: rối loạn lipid máu. http://www.timmachhoc.vn/boi-duong-sau-dai-hoc/379-khuyn-cao-2008-ca-hi-tim-mch-hc-vit-nam-v-ri-lon-lipid-mau.html.
102. Wai Yin Lam, and Paula Fresco (2015). Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*. (http://dx.doi.org/10.1155/2015/217047).
103. King H, Rewers M. (1991). Diabetes in adults is now a Third World problem. The WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Bull World Health Organ*. 69(6), 643–648. .
104. Kawate R et al (1979). Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the Island of Hawaii. *Diabetes Care*. Mar-Apr;2(2), 161-70.
105. Dall TM, Narayan KMV et al (2014). Detecting type 2 diabetes and prediabetes among asymptomatic adults in the United States: modeling

American Diabetes Association versus US Preventive Services Task Force diabetes screening guidelines. *Popul Health Metr*.

106. Tran Quang Binh, Pham Tran Phuong, Bui Thi Nhung (2012). Prevalence and correlates of hyperglycemia in a rural population, Vietnam: implications from a cross–sectional study. *BMC Public Health*. 12, 939.
107. Nguyễn vũ Quỳnh Thi, Nguyễn Thị Nam Phương (2018). Nghiên cứu tình trạng tiền ĐTĐ chưa dược chẩn đoán. *Tạp chí Hội Nội tiết ĐTĐ Việt Nam* https://vade.org.vn/modules.php?name=News&op=viewst&sid=162.
108. Arch G Mainous III, Rebecca J Tanner, Richard Baker (2014). Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study", *BMJ Open*. 4.
109. Yong Hui Zhang, Wen Jun Ma1, G. Neil Thomas (2012). Diabetes and Pre-Diabetes as Determined by Glycated Haemoglobin A1c and Glucose Levels in a Developing Southern Chinese Population", *PLoS ONE* 7(5), e37260. doi:10.1371/journal.pone.0037260.
110. Sekikawa A1, Eguchi H, Tominaga M, Igarashi K (2000). Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a rural area of Japan. The Funagata diabetes study.", *J Diabetes Complications.* 14(2), 78-83.
111. Dae Jung Kim (2015). The Epidemiology of Diabetes in Korea. *Diabetes Metab J*(303-8).
112. Barr EL et al (2007). Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*. 116(2), 151-157.

113. West KM (1978). Factors associated with occurrence of diabetes. In Epidemiology of Diabetes and Its Vascular Lesions. *New York, Elsevier NH*, 191-288.
114. Nevena Chakarova, Tsvetalina Tankova, Iliana Atanassova (2009), Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). *Diabetes Res Clin Pract*. 86(1), 56-60.
115. T. Wasada, H. Kuroki, K. Katsumori (2004). Who are more insulin resistant, people with IFG or people with IGT?.*Diabetologia*. 47, 758-759.
116. Blake DR et al (2004). Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors. Results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes*. 53, 2095–100.
117. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K, DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group: (2004). Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor: the DECODE Study. *Diabetologia*. 47, 2118–2128.
118. C. Meyer, W. Pimenta, H.J. Woerle (2006). Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*. 29, 1909-1914.
119. Cowie CC, Rust KF, Ford ES et al, (2009). Full accounting of diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005-2006. *diabetes Care*. 32, 287-94.
120. Trần Minh Long, Nguyễn Văn Hoàn (2012). Một số yếu tố liên quan đái tháo đường typ 2 ở đối tượng có nguy cơ cao nhóm tuổi từ 30 – 69

tại tỉnh Nghệ An năm 2010. *Tạp chí Nội tiết đái tháo đường*. 6(1), 224-232

121. Vũ Bích Nga, Trần Văn Oai (2013). Rối lọan dung nạp glucose ở những người có yếu tố nguy cơ đái tháo đường. *Tạp chí y học thực hành*. 827(6), 61-64.
122. Đỗ Trung Quân (2014). Các yếu tố nguy cơ ở đối tượng tiền đái tháo đường. *Nội tiết và đái tháo đường*. 13, 83-87.
123. Mullican DR, Lorenzo C, Haffner SM (2009). Is prehypertension a risk factor for the development of Type2 diabetes?. *Diabetes Care*. 32, 1870-1872.
124. Glynn, David Conen Paul M. Ridker Samia Mora Julie E. Buring Robert J. (2007). Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: The Women's Health Study. *European Heart Journal*. 28(23), 2937-2943.
125. Phạm Thị Ngọc Anh, Nguyễn Kim Lương. Đánh giá tình rạng dung nạp glucose máu ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát. *Tạp chí khoa học và công nghệ*. 81(5), 141-146.
126. Nguyễn Văn Lành, Nguyễn Văn Tập (2013).Tình hình bệnh đái tháo đường và một số yếu tố liên quan ở đồng bào dân tộc Khmer từ 45 tuổi trở lên tại tỉnh Hậu Giang. *Tạp chí Y học dự phòng*. 6(143), 142-157.
127. Mullican, David R. (2009). Is Prehypertension a Risk Factor for the Development of Type 2 Diabetes?. *Diabetes Care*. 2(10), 1870-1872.
128. Tâm, Hoàng Minh Hiền. Nguyễn Ngọc (2016). Sàng lọc ĐTĐ và tiền ĐTĐ mới được phát hiện tại Hà Nội năm 2014.*Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường*. 18, 28-35.

129. Hồ Thị Kim Thanh, Phạm Thắng (2010). Nghiên cứu tỉ lệ mắc và các yếu tố liên quan của hội chứng chuyển hóa ở một quần thể người cao tuổi Việt Nam. *Tạp chí nghiên cứu y học*. 2(67), 176-183.
130. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP (1990). Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes?. *JAMA*. 263(21), 2893-8.
131. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Scheidt-Nave C (1993). Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM. A population-based study. *Diabetes Care*. 16(7), 1022-5.
132. Absetz P et al (2009). Type 2 diabetes prevention in the real world: three-year results of the GOAL lifestyle implementation trial. *Diabetes Care*. 32, 1418-20.
133. Aleksandra Gilis-Januszewska et al (2011). Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention in primary health care setting in Poland: Diabetes in Europe Prevention using Lifestyle, physical Activity and Nutritional intervention (DE-PLAN) project. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 11, 198-203.
134. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ (2013). Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 121(1), 27-31.
135. Dandona P, Fonseca V, Mier A, Beckett AG (1983). Diarrhea and metformin in a diabetic clinic", *Diabetes Care*. 6(5), 472-4.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Tường Thị Vân Anh, Đỗ Trung Quân. (2014) Đánh giá tình trạng rối loạn lipid máu ở bệnh nhân tiền ĐTĐ. *Kỷ yếu Hội nghị khoa học về nội tiết và chuyển hóa toàn quốc lần thứ VII* – tr 60.
2. Tường Thị Vân Anh, Đỗ Trung Quân. (2016). Đánh giá hiệu quả can thiệp thay đổi lối sống ở bệnh nhân tiền đái tháo đường. *Tạp chí Y học thực hành*. 11(1027). 162-5.
3. Tường Thị Vân Anh, Đỗ Trung Quân. (2016). Hiệu quả của Metformin trong dự phòng ĐTĐ typ 2. *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường*. 20. 90-5.
4. Tường Thị Vân Anh, Đỗ Trung Quân. (2016). Hiệu quả của thay đổi lối sống trong dự phòng ĐTĐ typ 2. *Tạp chí Nội tiết Đái tháo đường*. 20. 37-43.
5. Tường Thị Vân Anh, Đỗ Trung Quân. (2018). Nồng độ lipid và CRP-hs huyết tương ở bệnh nhân tiền ĐTĐ. *Tạp chí Y học thực hành*. 12(1087). 5-8.

NGHIÊN CỨU CAN THIỆP
DỰ PHÒNG BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

THƯ ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi, ký tên dưới đây (họ và tên):…… …….

Địa chỉ:…… ….

Điện thoại liên lạc:……

đồng ý tham gia nghiên cứu can thiệp dự phòng bệnh Đái tháo đường typ 2.

Bác sỹ *Tường Thị Vân Anh*, người đang thực hiện nghiên cứu can thiệp này đã giải thích đầy đủ cho tôi về bản chất, mục đích và thời gian nghiên cứu. Tôi đã có thể đặt các câu hỏi liên quan đến mọi khía cạnh của nghiên cứu.

Sau khi suy xét, cân nhắc đầy đủ, tôi bằng lòng hợp tác với bác sỹ của tôi và sẽ thông báo cho bác sỹ ngay lập tức về bất kỳ một bất thường nào.

Tôi ghi nhận rằng tôi có toàn quyền tự do rút khỏi nghiên cứu này vào bất kỳ thời điểm nào nếu tôi muốn.

Danh tính của tôi sẽ không bao giờ được tiết lộ và những dữ liệu thu thập được sẽ vẫn là thông tin bí mật của tôi. Tôi đồng ý cho phép những người có tham gia vào nghiên cứu này và đại diện của trường Đại học Y Hà Nội được kiểm tra những thông tin, dữ liệu, dưới sự cho phép của nghiên cứu viên.

Tôi đồng ý rằng tôi sẽ không tìm cách giới hạn viêc sử dụng các kết quả nghiên cứu can thiệp này.

Hà Nội, ngày tháng năm

Bác sỹ
Tường Thị Vân Anh

Bệnh nhân
Tên:
Ký

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Ngày khám:

Họ và tên: **ID:**

Tuổi:

Điện thoai liên lạc:

Địa chỉ:

I. HỎI BỆNH

Thông tin		Mã hóa	Ghi chú
Giới tính	Nam	1	
	Nữ	2	
Nơi ở	Thành thị	1	
	Nông thôn	2	
	Miền núi	3	
Trình độ học vấn	Đại học/THPT > 11 năm	1	
	THCS (6-11 năm)	2	
	Tiểu học/mù chữ (< 6 năm)	3	
Nghề nghiệp	Công chức – viên chức	1	
	Nông dân	2	
	Lao động phổ thông	3	
	Nội trợ	4	
	Nghỉ hưu	5	

Tiền sử			
Gia đình có người mắc ĐTĐ (1)	Có Không	1 2	
Bản thân có TS ĐTĐ thai nghén/sinh con > 4kg (Nữ)	Có Không	1 2	
THA (2)	Có Không	1 2	
Rối loạn lipid máu (3)	Có Không	1 2	
Mắc bệnh nội khoa khác	Có Không	1 2	Bệnh gì
Thói quen sinh hoạt			
Chế độ ăn > 5 khẩu phần rau/trái cây/ngày (4)	Có Không	1 2	
Uống rượu (5)	Mức độ ít/không uống rượu Mức độ vừa Mức độ nhiều	1 2 3	
Hút thuốc lá (6)	Không bao giờ Thỉnh thoảng Hàng ngày	1 2 3	
Mức độ hoạt động thể lực (7)	Tĩnh tại Nhẹ Trung bình Nặng	1 2 3 4	

II. KHÁM LÂM SÀNG

1. Toàn thân

- Ý thức: ..... ….
- Nhiệt độ ..... ….
- Chiều cao:.....m Cân nặng:.....kg
- BMI: .. …….kg/m2
- Vòng bụng: .....cm Vòng hông:.....cm
- VB/VH:..... ……

2. Bộ phận:

Tuần hoàn

HA TT:.....mmHg HATTr:..... mmHg Nhịp tim..... ck/phút

Khác: ..... …..

Hô hấp:…….

Tiêu hoá : ..... ……..

Tiết niệu ..... ……..

Thần kinh :……

Cơ -xương - khớp: ..... ……

Các cơ quan khác: ..... …….

III. **CẬN LÂM SÀNG**:

Chỉ số XN	Kết quả	Chỉ số XN	Kết quả
Xét nghiệm sinh hoá:			
Cho TP (mmol/l)		Mo (mmol/l)	
HDL-C (mmol/l)		M1 (mmol/l)	
LDL-C (mmol/l)		HbA1c (%)	
Triglycerid (mmol/l)		GOT/ALT (U/l)	
Ure (mmol/l)		GPT/AST (U/l)	
Creatinin (Mmol/l)			
Tổng phân tích máu		***XN nước tiểu***	
Số lượng hồng cầu		Protein niệu	
Hematocrit (g/l)		Glucose niệu	

Chú thích:

(1): Trong gia đình có bố/mẹ/anh/chị em ruột mắc ĐTĐ

(2): Đã từng được chẩn đoán THA hoặc đang phải dùng thuốc hạ HA

(3): Đã từng được chẩn đoán RLLP hoặc đang phải dùng thuốc hạ lipid máu

(4): 1 khẩu phần ra xanh/trái cây tương đương 1 bát rau sống hoặc ½ bát rau nấu chín

(5):- Uống rượu mức vừa phải: uống ít hơn 1 đơn vị rượu/ngày với phụ nữ và 2 đơn vị rượu/ngày đối với nam giới

- Uống nhiều rượu: uống đến mức say rượu ít nhất 5 ngày/tháng hoặc uống nhiểu rượu: ít nhất 8 đơn vị rượu/tuần với nữ và ít nhất 15 đơn vị rượu/tuần với nam

1 đơn vị rượu tương đương: 350 ml bia (5% cồn) hoặc 150 ml rượu vang (12% cồn) hoặc 50 ml rượu mạnh (40% cồn) (vodka, wiski, gin...)

(6) - Hút thuốc lá hàng ngày: hút thuốc lá ít nhất 1 lần/ngày

- Thỉnh thoảng hút thuốc lá: người có hút thuốc lá nhưng không hút hàng ngày
- Không hút thuốc lá: chưa bao giờ hút thuốc lá

Hút thuốc lá: bao gồm tất cả các dạng: hút, nhai… bất cứ sản phẩm nào làm từ lá cây thuốc lá

(7) - Tĩnh tại: ngồi yên tĩnh, nằm nghỉ, xem TV, chơi game, sử dụng máy vi tính, đọc sách….

- Hoạt động nhẹ: làm việc nhẹ nhàng: đi dạo < 5km/h, làm việc nhà nhẹ nhàng: lau nhà, nấu cơm…
- Hoạt động vừa: đi bộ nhanh, khiêu vũ, làm vườn, đạp xe 8-14km/h…
- Hoạt động mạnh: chạy bộ, đạp xe nhanh, vận chuyển đồ nặng, chơi gắng sức với trẻ, làm vườn: đào đất, xúc đất…

PHỤ LỤC

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU – THEO DÕI CAN THIỆP

Ngày khám:

Họ và tên: **ID:**

Tuổi:

Điện thoai liên lạc:

Địa chỉ:

I. HỎI BỆNH

Thông tin		Mã hóa	Ghi chú
Giới tính	Nam	1	
	Nữ	2	
Nơi ở	Thành thị	1	
	Nông thôn	2	
	Miền núi	3	
Trình độ học vấn	Đại học/THPT > 11 năm	1	
	THCS (6-11 năm)	2	
	Tiểu học/mù chữ (< 6 năm)	3	
Nghề nghiệp	Công chức – viên chức	1	
	Nông dân	2	
	Lao động phổ thông	3	
	Nội trợ	4	
	Nghỉ hưu	5	

Tiền sử			
Gia đình có người mắc ĐTĐ (1)	Có Không	1 2	
Bản thân có TS ĐTĐ thai nghén/sinh con > 4kg (Nữ)	Có Không	1 2	
THA (2)	Có Không	1 2	
Rối loạn lipid máu (3)	Có Không	1 2	
Mắc bệnh nội khoa khác	Có Không	1 2	Bệnh gì
Thói quen sinh hoạt			
Chế độ ăn > 5 khẩu phần rau/trái cây/ngày (4)	Có Không	1 2	
Uống rượu (5)	Mức độ ít/không uống rượu Mức độ vừa Mức độ nhiều	1 2 3	
Hút thuốc lá (6)	Không bao giờ Thỉnh thoảng Hàng ngày	1 2 3	
Mức độ hoạt động thể lực (7)	Tĩnh tại Nhẹ Trung bình Nặng	1 2 3 4	

II. KHÁM LÂM SÀNG

1. Toàn thân

- Ý thức: ..... ….
- Nhiệt độ ..... ….

2. Bộ phận:

Tuần hoàn:……

Hô hấp:…….

Tiêu hoá : ..... ……..

Tiết niệu ..... ……..

Thần kinh :……

Cơ -xương - khớp: ..... ……

Các cơ quan khác: ..... …….

III. THEO DÕI TÁI KHÁM

	0	Tái khám 1	Tái khám 2	Tái khám 3	Tái khám 4
Ngày					
Chiều cao (m)					
Cân nặng (kg)					
BMI					
Vòng bụng (cm)					
Vòng hông (cm)					
B/H					
HATT (mmHg)					
HATTR (mmHg)					
Mo (mmol/l)					
M1 (mmol/l)					
HbA1c (%)					
Cho TP (mmol/l)					
HDL-C (mmol/l)					
LDL-C (mmol/l)					
TG (mmol/l)					
Ure (mmol/l)					
Creatinin (Mmol/l					

GOT/ALT (U/l)					
GPT/AST (U/l)					
Hematocrit (g/l)					
Protein niệu					
Glucose niệu					
Triệu chứng phát sinh trong quá trình can thiệp (nếu có): đau bụng, đày hơi, gầy sút…					

Chú thích:

(1): Trong gia đình có bố/mẹ/anh/chị em ruột mắc ĐTĐ

(2): Đã từng được chẩn đoán THA hoặc đang phải dùng thuốc hạ HA

(3): Đã từng được chẩn đoán RLLP hoặc đang phải dùng thuốc hạ lipid máu

(4): 1 khẩu phần ra xanh/trái cây tương đương 1 bát rau sống hoặc ½ bát rau nấu chín

(5):- Uống rượu mức vừa phải: uống ít hơn 1 đơn vị rượu/ngày với phụ nữ và 2 đơn vị rượu/ngày đối với nam giới

- Uống nhiều rượu: uống đến mức say rượu ít nhất 5 ngày/tháng hoặc uống nhiểu rượu: ít nhất 8 đơn vị rượu/tuần với nữ và ít nhất 15 đơn vị rượu/tuần với nam

1 đơn vị rượu tương đương: 350 ml bia (5% cồn) hoặc 150 ml rượu vang (12% cồn) hoặc 50 ml rượu mạnh (40% cồn) (vodka, wiski, gin...)

(6) - Hút thuốc lá hàng ngày: hút thuốc lá ít nhất 1 lần/ngày

- Thỉnh thoảng hút thuốc lá: người có hút thuốc lá nhưng không hút hàng ngày
- Không hút thuốc lá: chưa bao giờ hút thuốc lá

Hút thuốc lá: bao gồm tất cả các dạng: hút, nhai… bất cứ sản phẩm nào làm từ lá cây thuốc lá

(7) - Tĩnh tại: ngồi yên tĩnh, nằm nghỉ, xem TV, chơi game, sử dụng máy vi tính, đọc sách….

- Hoạt động nhẹ: làm việc nhẹ nhàng: đi dạo < 5km/h, làm việc nhà nhẹ nhàng: lau nhà, nấu cơm…
- Hoạt động vừa: Yêu cầu cố gắng hoạt động vừa phải và nhịp tim tăng đáng kể: khiêu vũ, làm vườn…
- Hoạt động mạnh: Yêu cầu cố gắng nhiều đến mức làm thở nhanh, nhịp tim tăng nhiều: chạy bộ, đạp xe nhanh…

PHỤ LỤC 2

TỔNG QUAN VỀ THAY ĐỔI LỐI SỐNG (Theo ADA)

Mục tiêu đầu tiên: giảm 0,5 – 1kg cân nặng /tuần

Mục tiêu lâu dài hơn: giảm 7% trọng lượng cơ thể

1. Hoạt động thể lực

1.1. Chương trình luyện tập thể lực bao gồm:

- ≥ 150 phút / tuần với các bài tập aerobic cường độ trung bình (nhịp tim khoảng 50 – 70% mức nhanh nhất)
- Tập ít nhất 3 ngày/tuần
- Không được nghỉ quá 2 ngày liên tiếp không tập
- Cân nhắc vấn đề tuổi tác và mức độ luyện tập thể lực trước đó (ví dụ như THA không được kiểm soát, có các bệnh khớp, bệnh động mạch ngoại biên...)

1.2. Các hoạt động tiêu thụ năng lượng mức độ vừa/nặng

Hoạt động thể lực mức độ vừa	Hoạt động thể lực mức độ mạnh
Đi bộ nhanh	Chạy bộ
Khiêu vũ	Đi bộ nhanh hoặc tròe núi
Làm vườn	Đạp xe nhanh
Làm việc nhà hoặc dọn dẹp trong nhà	Tập aerobic
Săn bắn, hái lượm truyền thống	Bơi nhanh
Hoạt động có liên quan đến chơi trò chơi hoặc thể thao cùng với trẻ nhỏ/	Chơi trò chơi hoặc thể thao đối kháng (bóng đá, bóng rổ, bóng

đi dạo với thú nuôi	chuyền…)
Công việc xây nhà đơn giản: lợp ngói, sơn tường…	Xúc, đào đất nặng
Mang vác, vận chuyển hang hóa mức trung bình (< 20kg)	Mang vác, vận chuyển hàng hóa nặng (> 20 kg)

2. Chế độ ăn

- Có chế độ dinh dưỡng riêng cho từng đối tượng, được xây dựng bởi chuyên gia về dinh dưỡng.
- Giảm lượng calo đưa vào 500 – 1000kcal/ngày (phụ thuộc vào cân nặng lúc khởi đầu)
- Giảm lượng chất béo đưa vào
- Hạn chế việc sử dụng đồ uống có đường
- Ngũ cốc nguyên hạt chiếm 50% tổng lượng ngũ cốc/bữa ăn
- Ăn lượng chất xơ 14 g/100 kcal
- Hàng ngày ăn khoảng 5 -7 phần rau xanh hoặc trái cây.

Rau xanh có 2 loại: có tinh bột như khoai tây, ngô, các hạt đậu (chúng có chứa nhiều carbohydrate) và loại không có tinh bột

Chọn loại rau xanh (loại tươi, đóng hộp hoặc đông lạnh) nhưng không có thêm muối, đường hay chất béo

Một phần rau xanh: ½ bát nhỏ rau xanh đã nấu chín hoặc 1 bát nhỏ rau xanh sống

- Đồ uống

+ Tránh những đồ uống có đường: soda, nước trái cây, nước tăng lực, đồ uống thể thao, chè đường ...

+ Uống chè/ca fe nguyên chất (không thêm đường, cream...)

+ Chọn sữa không hoặc ít chất béo (1% chất béo)

+ Nước ép trái cây: dùng ít hơn 120 ml nước ép trái cây/ngày, chọn loại không cho thêm đường.

- Rượu:

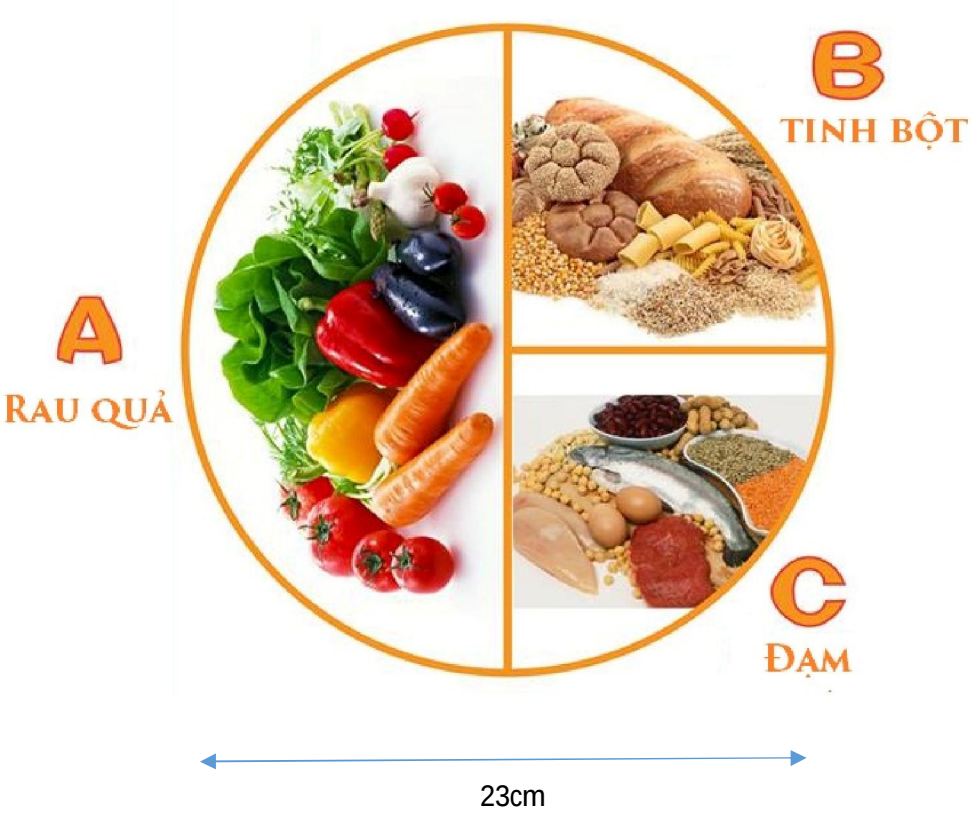
Phụ nữ: không quá 1 đơn vị rượu/ngày

Đàn ông: không quá 2 đơn vị rượu/ngày

1 đơn vị rượu tương đương 14g (17 ml) cồn nguyên chất.

Đồ uống có cồn tương đương 1 đơn vị rượu: 350 ml bia (5% cồn) hoặc 150 ml rượu vang (12% cồn) hoặc 50 ml rượu mạnh (40% cồn) (vodka, wiski, gin...)

Hình ảnh đĩa thức ăn lành mạnh



PHỤ LỤC 4

CHẾ ĐỘ ĂN CHO BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

(Theo TS Nguyễn Thị Hà – Viện Dinh dưỡng)

- Từ năm 1994, Hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ dựa trên những dữ liệu mới nhất của khoa học dinh dưỡng đã quy định trong khẩu phần ăn hàng ngày, protein nên chiếm khoản 10 – 20% tổng số năng lượng, số còn lại 80- 90% phân bổ cho chất bột đường, chất béo, tùy thuộc vào từng cá nhân.
- Việc xây dựng chế độ ăn phải tùy từng cá nhân để phù hợp từng người và không có mẫu thực đơn riêng bệnh ĐTĐ với những lý do sau: mỗi người đều có thể trạng khác nhau, kinh tế sinh hoạt khác nhau, và tình trạng bệnh lý không giống nhau. Ngoài ra còn tuổi tác, khẩu vị, thói quen tập quán ăn uống từng địa phương khác nhau.
- Khuyến cáo mới của các nhà chuyên môn thì chế độ ăn bênh ĐTĐ cũng giống như những người bình thường, nhưng chú ý :

  Đánh giá tình trạng dinh dưỡng: chỉ số BMI đưa về tối ưu 22
- Xây dựng thực đơn tổng calo/ngày theo cân nặng lý tưởng (BMI 22). Tổng calo của bệnh nhân sẽ phụ thuộc vào tình trạng lao động, sinh hoạt, kinh tế, phong tục tạp quán ăn uống của bệnh nhân.
- Tổng số calo được tính theo cân nặng lý tưởng (CNLT)/ ngày:
  - Bệnh nhân béo phì, lao động nhẹ: 20 – 25kcal/CNLT/ngày.
  - Bệnh nhân lao động vừa phải, thể trạng trung bình: 25 – 30 kcal/kg/ngày
  - Bệnh nhân lao động nặng, thể trạng gày, thiếu dinh dưỡng: 30 – 35 kcal/CNLT/ngày

- Phân bố các chất đạm và chất béo, chất bột đường dựa vào can nặng lý tưởng và theo chỉ định của bác sỹ dinh dưỡng, phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý của bệnh nhân, các xét nghiệm glucose máu, lipd máu…
- Chọn thực phẩm tối ưu đối với chế dộ ăn ĐTĐ
- Cách ăn, phương pháp nấu các món ăn và phân bố bữa ăn cho hợp lý như 3 bữa chính và 1 bữa phụ. (nếu glucose máu tăng cao thì chia nhỏ thành 5-6 bữa ăn/ngày).

Một số điều cần biết khi chọn thực phẩm:

- *Chất bột, đường:*
  - Gạo (gạo tẻ, gạo nếp, gạo lứt…) khoảng 200g/ngày, tương đương 4 lưng bát cơm.
  - Khoai củ tươi (khoai lang, khoai sọ, săn…) 200- 400g/ngày
  - Hạn chế ăn khoai tây, miến rong, bánh mỳ vì các loại này sẽ làm tăng glucose máu (mỗi ngày chỉ nên ăn 1 lần, tối đa 2 lần 100- 150g)
  - Bánh ngọt (không quá 30g/ngày)không sử dụng đường, kẹo, mật ong
  - Các thực phẩm tương đương dung thay thế:

    100g gao tương đương:

    400g khoai củ tươi (khoai tây, khaoi lang, khoai sọ, sắn…)

    130g khoai, sắn khô

    100g bánh phở, bún khô, miến rong, mỳ sợi, ngô hạt khô, bột mỳ…

    250g bún tươi, bánh phở tươi

    200g ngô tươi

    170g bánh mỳ
- *Chất béo:*
  - Dầu thực vật: 10 – 20 g/ngày (dầu đậu nành, vừng, dầu oliu…)

- Không dung mỡ, bơ
- Không dùng phủ tạng động vật, đồ hộp.

- *Chất đạm:*
  - Các loại thịt cá: 100- 150g/ngày. Chọ thịt nạc, không ăn thịt có mỡ. Thịt gà cần bỏ da đối với trường hợp thừ cân, béo phì.
  - Tăng cường ăn các loại đạm thực vật từ các loại đậu nhuwL đậu phụ 150 – 200g/ngày
  - Sữa đậu nành không đường: 200 – 400ml/ngày
  - Hạn chế ăn tôm, trứng (1 quả/ngày)
  - Các loại thực phẩm tương đương dùng thay thế:

    100g thịt lợn nạc tương đương:

    100g thịt bò nạc

    100g thịt gà nạc bỏ da

    100g cá nạc

    150g đậu phụ

    100g tôm

- *Các loại rau quả:*
  - Ăn được tất cả các loại rau 300 – 500g/ngày
  - Quả:
    - § Không ăn quả sấy khô
    - § Quả ít ngọt như: bưởi, cam, các loại đao mận, chôm chôm, thanh long… ăn không quá 400g/ngày
    - § Quả nhiều ngọt: mít, xoài, chuối, na, nho, sầu riêng..: ăn không quá 100g/ngày
    - § Một ngày không quá 200g quả các loại tính theo đơn vị của loại quả ít ngọt, ăn quả này thì phải bớt quả kia.

Chú ý:

- Các loại thực phẩm hạn chế dùng: phủ tạng động vật, đồ hộp, mỡ bơ, nước dùng hầm xương …
- Rượu tối đa: Rượu vang 150ml/ngày, rượu nặng 50 ml/ngày, bia 300-400ml/ngày
- Hạn chế các món ăn xào, rán, nướng…Nên ăn nhiều món rau trộn xa lat
- Nên chia nhiều bữa ăn trong ngày