

Nghiên cứu tình trạng kháng insulin trên bệnh nhân tiền đái tháo đường có tăng huyết áp bằng mô hình HOMA2-IR

Nguyễn Chí Thanh^{1,*}, Lê Hữu Hoàng² và Nguyễn Văn Trung¹

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

²Bệnh viện Chợ Rẫy

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tiền đái tháo đường (TĐTĐ) ngày càng trở nên phổ biến, và gây ra nhiều biến chứng tim mạch, nhất là khi có tăng huyết áp kèm theo. Cơ chế bệnh sinh chủ yếu là do tình trạng đề kháng insulin. Mô hình HOMA2-IR có thể đánh giá chính xác tình trạng đề kháng insulin trên đối tượng này. Hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu áp dụng mô hình này trên nhóm bệnh nhân tiền đái tháo đường có tăng huyết áp. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát nồng độ Insulin, chỉ số kháng Insulin theo HOMA2-IR trên bệnh nhân tiền đái tháo đường có tăng huyết áp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên bệnh nhân được chẩn đoán tiền đái tháo đường theo ADA 2022 có tăng huyết áp, được nghiệm Glucose và Insulin máu lúc đói. Chỉ số kháng Insulin theo mô hình HOMA2-IR được xác định dựa trên cặp insulin – Glucose, có so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh. **Kết quả:** Nồng độ insulin ($\mu\text{IU/ml}$) trên 3 nhóm đối tượng nghiên cứu: người bình thường, TĐTĐ, TĐTĐ có tăng huyết áp lần lượt theo thứ tự: 8.14 ± 1.46 ; 18.6 ± 2.54 , 21.6 ± 2.97 . Song song đó, chỉ số kháng insulin theo mô hình HOMA2IR ở nhóm TĐTĐ có THA là cao nhất, 1.98 ± 0.25 . **Kết luận:** có sự gia tăng tình trạng kháng insulin trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu, theo đó nồng độ insulin và chỉ số kháng insulin theo HOMA2-IR nhóm TĐTĐ có THA là cao nhất, kể đến là nhóm TĐTĐ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: kháng insulin, HOMA2-IR, tiền đái tháo đường, tăng huyết áp

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền đái tháo đường (TĐTĐ) là thuật ngữ cho những đối tượng có rối loạn chuyển hóa glucose và có nguy cơ rất cao sẽ tiến triển thành đái tháo đường thật sự. Theo báo cáo của Liên đoàn Đái tháo đường Thế giới (IDF) 2017 [1] có khoảng 7.3% người trưởng thành mắc tiền đái tháo đường. Phần lớn bệnh nhân đái tháo đường type 2 đều có giai đoạn tiền đái tháo đường trước đó. Cùng lúc với nguy cơ tiến triển thành đái tháo đường, thì những bệnh nhân TĐTĐ có khả năng mắc một số bệnh lý tim mạch, nhất là tăng huyết áp [2].

Cơ chế bệnh sinh chủ yếu tiền đái tháo đường là tăng đề kháng insulin. Đối tượng tiền đái tháo đường có thể bị các biến chứng mạch máu nhỏ và mạch máu lớn tương tự như bệnh nhân đái tháo đường thật sự. Vì vậy, xác định được tình trạng kháng insulin trên nhóm đối tượng này rất quan trọng, nhằm giảm tỷ lệ phát triển thành đái tháo đường thật sự và giảm biến cố tim mạch trong tương lai, nhất là khi có tăng huyết áp kèm theo.

Có nhiều mô hình để xác định tình trạng kháng insulin. Tuy nhiên, mô hình HOMA2-IR chưa được nghiên cứu nhiều trên đối tượng này. Mô hình này được Đại học Oxford (Vương Quốc Anh) xây dựng năm 1996 từ HOMA gốc nhưng có các ưu điểm so với mô hình HOMA1: HOMA2 tính toán bằng chương trình vi tính các phương trình không tuyến tính gốc của mô hình một cách chính xác hơn. HOMA2 còn tính đến kháng glucose của gan (giảm tác dụng của tăng glucose máu ức chế sản xuất glucose ở gan) và kháng glucose ở ngoại vi (giảm tác dụng của tăng glucose máu kích thích hấp thụ glucose vào cơ và mô mỡ) [3].

Mô hình này cũng tính đến sự bài tiết insulin đáp ứng với nồng độ glucose huyết tương từ 10 mmol/L trở lên và thải qua thận

Chính vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Xác định nồng độ Insulin, chỉ số kháng Insulin HOMA2-IR và mối liên quan với nồng độ Glucose máu, HbA1C trên bệnh nhân tiền đái tháo

Tác giả liên hệ: TS.BS Nguyễn Chí Thanh

Email: thanhn@hiu.vn

đường có tăng huyết áp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn 3 nhóm bệnh nhân:

- + Nhóm chứng khỏe mạnh là những người khám sức khỏe tổng quát đạt loại 1.
- + Nhóm chứng bệnh: tiền đái tháo đường không có tăng huyết áp kèm theo.
- + Nhóm bệnh tiền đái tháo đường có tăng huyết áp.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chẩn đoán tiền đái tháo đường theo ADA 2022 [4] dựa vào 1 trong 2 chỉ số:

- Glucose huyết tương lúc đói từ 5.9 – 6.9 mmol/L
- Hoặc HbA1C từ 5.7% đến 6.4%.

Chẩn đoán tăng huyết áp dựa theo khuyến cáo của hội tăng huyết áp thế giới (ISH) 2020: - Huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg [5] hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị tăng

huyết áp.

- Đang điều trị tiền đái tháo đường.

- Đang mắc bệnh nội ngoại khoa cấp tính hoặc mạn tính ảnh hưởng đến nồng độ insulin trong máu: suy tim, xơ gan, suy thận.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu kiểu cắt ngang, có so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh.

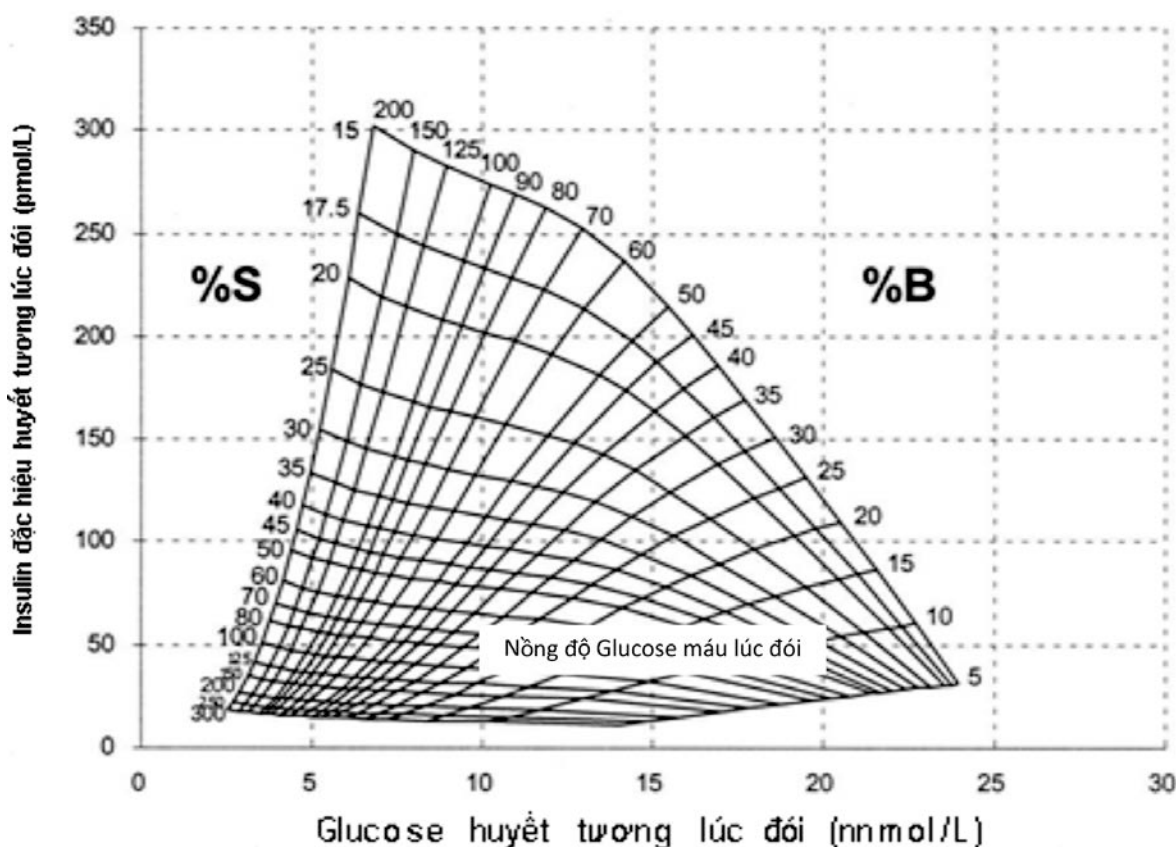
Thời gian lấy số liệu từ tháng 2 đến tháng 8/2022 tại khoa khám ngoại trú Bệnh viện Chợ Rẫy.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chia nhóm bệnh thành 2 phân nhóm: tiền đái tháo đường có và không có tăng huyết áp, tương đồng về chỉ số khối cơ thể và tình trạng chuyển hóa lipid.

2.3. Nội dung nghiên cứu

Nhóm bệnh: lấy từ khoa khám bệnh, thăm khám lâm sàng, đo huyết áp và làm các xét nghiệm cần thiết đối với nhóm bệnh như: Glucose, HbA1C, insulin, tính chỉ số kháng insulin theo mô hình HOMA2-IR theo cặp insulin – glucose.

Nhóm chứng: lấy từ các đối tượng đến khám sức khỏe tổng quát tại phòng khám của bệnh viện với tiêu chí đạt sức khỏe loại I, đo huyết áp và xét nghiệm glucose, insulin, tính chỉ số kháng Insulin theo HOMA2-IR.



Hình 1. Tương quan giữa Insulin máu và Glucose máu trong mô hình HOMA 2

Các xét nghiệm được thực hiện tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Chợ Rẫy.

- Xét nghiệm Glucose được thực hiện trên hệ thống máy tự động ADVIA với phương pháp hexokinase.
- Insulin được thực hiện trên máy Liason với phương pháp ECLIA.

Tất cả các xét nghiệm dùng trong nghiên cứu đều được thực hiện nội ngoại kiểm đầy đủ.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý thống kê trên phần mềm SPSS 16.0.

So sánh sự khác biệt về nồng độ Insulin và chỉ số kháng Insulin giữa các nhóm bằng phép kiểm t Students, sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0.05$.

2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 90 đối tượng thỏa tiêu chuẩn nhận vào, chúng tôi có được một số kết quả như sau:

Bảng 1. Đặc điểm tuổi giới giữa 2 nhóm

Đặc điểm		Nhóm chứng (n = 30)	Nhóm bệnh (n = 60)	p
Giới	Nam	17 (56.7%)	33 (55%)	> 0.05
	Nữ	13 (43.3%)	27 (45%)	> 0.05
Tuổi		60.3±5.7	62.9±8.2	> 0.05

Nhận xét: không có sự khác biệt tuổi trung bình và tỷ lệ giới nam, nữ trên 2 nhóm đối tượng

Bảng 2. Đặc điểm nồng độ Glucose và HbA1C giữa 2 nhóm bệnh và nhóm chứng

Chỉ số	Nhóm chứng (n = 30)	Nhóm TĐTĐ (n = 30)	Nhóm TĐTĐ có THA (n = 30)	p
Glucose (mmol/L)	4.21±0.55	5.3±0.27	6.1±0.49	$p < 0.05$
HbA1C (%)	4.73±0.38	5.6±0.43	6.1±0.32	$P < 0.05$

Nhận xét: có sự khác biệt giữa nồng độ Glucose máu lúc đói và HbA1C trên 3 nhóm đối tượng. Theo đó, nhóm TĐTĐ có THA là cao nhất.

Bảng 3. Đặc điểm nồng độ insulin, chỉ số HOMA2-IR giữa 3 nhóm

Chỉ số	Nhóm chứng (n = 30)	Nhóm TĐTĐ (n = 30)	Nhóm TĐTĐ có THA (n = 30)	p
Insulin ($\mu\text{Ui/mL}$)	8.14± 1.46	18.6±2.54	21.6±2.97	< 0.05
HOMA2-IR	1.07 ±0.16	1.52±0.19	1.98±0.25	< 0.05

Nhận xét: Nồng độ Insulin và chỉ số HOMA2IR tăng dần từ nhóm chứng bình thường, đến nhóm TĐTĐ, cao nhất ở bệnh nhân TĐTĐ có THA, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 60 bệnh nhân tiền đái tháo đường và tăng huyết áp, chúng tôi nhận thấy rằng nồng độ Glucose máu, HbA1C, insulin cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Tác giả Phan Văn Đoàn [6] nghiên cứu trên 202 đối tượng TĐTĐ cho thấy nồng độ glucose máu trung bình là 5.94 ± 0.56 mmol/L; hay tác giả Biswas SK và cộng sự [7] lượng glucose trên TĐTĐ 5.1 ± 0.6 mmol/L, cao hơn nhóm chứng. Như vậy kết quả của chúng tôi phù hợp với một số tác giả khác đã nghiên cứu trước đó [3, 6, 7]. TĐTĐ là trạng thái trung gian giữa mức glucose bình thường và ngưỡng tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo, đây là hệ quả của tình

trạng đề kháng insulin. Ở trạng thái sinh lý bình thường, lượng glucose máu lúc đói vào buổi sáng được duy trì ổn định nhờ quá trình tân tạo glucose từ glycogen ở gan. Quá trình này được kiểm soát bởi nồng độ insulin và sự nhạy cảm insulin của tế bào gan. Khi có sự đề kháng insulin xảy ra thì sẽ có sự rối loạn nhẹ lượng glucose máu lúc đói, tuy chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường. Có nhiều chỉ số đánh giá tình trạng kháng insulin, trong đó xét nghiệm glucose và insulin máu lúc đói là thường được áp dụng nhất vì đơn giản và dễ thực hiện, trong đó tăng glucose máu lúc đói là do kháng insulin tại gan. Chính vì vậy mô hình HOMA2-IR đánh giá được chính xác

đặc điểm này trên bệnh nhân TĐTĐ [3].

Trong nghiên cứu này chúng tôi không sử dụng tiêu chuẩn rối loạn dung nạp Glucose để chẩn đoán tiền đái tháo đường, vì kỹ thuật này gây tốn kém và phức tạp cho bệnh nhân. Rối loạn glucose máu lúc đói là một khái niệm mới được Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ đề nghị vào năm 1997 và sau đó được Tổ chức Y tế Thế giới công nhận vào năm 1998. Trong nghiên cứu Paris Prospective Study, Charles và cộng sự đã chọn một nhóm có glucose lúc đói (6.1 – 7.8 mmol/L) để dự báo nguy cơ đái tháo đường. Qua nghiên cứu tác giả nhận thấy nhóm có glucose lúc đói từ 6.1 – 7.8 mmol/L và nhóm rối loạn dung nạp glucose đều có nguy cơ tiến triển thành đái tháo đường như nhau. Cũng xuất phát từ các nghiên cứu điều tra dịch tễ người ta thấy rằng tần suất tổn thương mạch máu nhỏ tương ứng với mức tăng glucose máu, với mức glucose lúc đói từ 6.1 mmol/L (110 mg/dl) trở lên thì thấy tần suất tổn thương mạch máu cũng tăng lên rõ rệt [4].

Nhiều nghiên cứu thấy vai trò trực tiếp của insulin có thể làm tăng huyết áp thông qua một vài cơ chế: tăng tái hấp thu muối, hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm, thay đổi vận chuyển ion qua

màng, tăng sức cản mạch máu [5]. Ngược lại tăng huyết áp có thể gây ra kháng insulin do thay đổi chuyển vận insulin và glucose đến các tế bào cơ xương, hậu quả gây rối loạn dung nạp glucose [9]. Chính vì lý do đó, để tránh hiện tượng nhiễu trong phân tích tình trạng đề kháng insulin, chúng tôi chọn ba nhóm đối tượng tương đồng về tuổi, giới: nhóm chứng khỏe mạnh, nhóm bệnh gồm nhóm TĐTĐ và TĐTĐ có THA.

Bảng 3 cho thấy có sự khác biệt giữa nồng độ insulin máu lúc đói ở nhóm chứng và nhóm bệnh (TĐTĐ và THA). Ngoài ra nhóm bệnh nhân TĐTĐ có THA có nồng độ insulin cao hơn nhóm còn lại, có ý nghĩa thống kê. Bảng 3 cũng cho thấy kháng insulin tính theo chỉ số HOMA2-IR cao nhất ở nhóm TĐTĐ có THA, thấp nhất là nhóm chứng thường, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Đặc điểm sự khác biệt giữa nồng độ insulin và chỉ số kháng insulin trong nghiên cứu này tương tự như các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Reaven G.M. và cộng sự về kháng insulin ở đối tượng bệnh nhân tăng huyết áp chỉ rõ những bệnh nhân tăng huyết áp không điều trị có tình trạng đề kháng insulin, tăng đường huyết và tăng insulin máu khi đói so với nhóm bình thường.

Bảng 4. Nồng độ insulin và chỉ số HOMA2IR trong các nghiên cứu

Tác giả	Insulin ($\mu\text{Ui/mL}$)	HOMA2-IR
Nghiên cứu này	21.6 \pm 2.97	1.98 \pm 0.25
Phan Văn Đoàn và cộng sự [6]	13.55 \pm 2.69	1.81 \pm 0.36
Nguyễn Thị Hồng Vân [9]	13.08 \pm 11.72	

Tuy nhiên, nồng độ insulin và chỉ số kháng insulin lần lượt là 21.6 \pm 2.97 và cao hơn các nghiên cứu khác. Sự khác biệt này là do đối tượng nghiên cứu. Chúng tôi chọn những bệnh nhân tiền đái tháo đường có bệnh lý đồng mắc tăng huyết áp. Đây là bệnh đồng mắc thường gặp nhất trên TĐTĐ. Tăng huyết áp và kháng insulin có mối quan hệ chặt chẽ với nhau. Đây là căn bệnh diễn tiến thầm lặng trong thời gian dài, đa số không có triệu chứng gì đặc hiệu, có trường hợp phát hiện bệnh khi đã xảy ra biến chứng. Nhiều nghiên cứu cho thấy vai trò trực tiếp của insulin có thể làm tăng huyết áp thông qua một vài cơ chế: tăng tái hấp thu muối, hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm, thay đổi vận chuyển ion qua

thay đổi vận chuyển insulin và glucose đến các tế bào cơ xương, hậu quả gây tăng mức glucose máu. Tăng huyết áp có thể dẫn đến kháng insulin do tăng huyết áp làm thay đổi sự phân phối insulin và glucose đến các tế bào cơ, kết quả là làm giảm hấp thu glucose. Mặt khác, có nghiên cứu cho rằng nồng độ Ca^{++} tự do trong bào tương ở bệnh nhân tăng huyết áp lớn hơn so với nhóm chứng huyết áp bình thường và mức Ca^{++} có liên quan chặt chẽ không chỉ đến huyết áp mà còn liên quan đến tăng insulin máu [10-12].

Các nghiên cứu lâm sàng ghi nhận khoảng 50% bệnh nhân tăng huyết áp có cường insulin hoặc không dung nạp glucose, trong khi tới 80% bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2 có tăng huyết áp. Tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa

glucose là các thành phần của hội chứng chuyển hóa thường cùng tồn tại gây tổn hại hệ thống mạch máu trong cơ thể. Cơ chế tổn thương giữa các tình trạng rối loạn này rất phức tạp và đa yếu tố bao gồm rối loạn chức năng nội mạc, xơ vữa hệ thống động mạch, thay đổi các yếu tố viêm và các yếu tố

đồng máu...làm thay đổi hình thái, chức năng của hệ thống mạch máu [7].

5. KẾT LUẬN

Bệnh nhân tiền đái tháo đường kèm tăng huyết áp có chỉ số kháng insulin cao nhất: 1.98 ± 0.25 ; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] K. Ogurtsova, et al., "Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040", *IDF Diabetes Atlas*, 2017, Pp 40-50.
- [2] M. H. Alijanvand, et al., "Prevalence and predictors of prediabetes and its coexistence with high blood pressure in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes: A 9-year cohort study", *J Res Med Sci*, 2020, 25(31), 8 papers.
- [3] TM Wallace, et al., "Use and Abuse of HOMA modeling", *Diabetes Care*, 2004, 27(6), pp.1487-1495.
- [4] American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl. 1): S1-S2.
- [5] T Unger, et al., "International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines", *AHA Journal*, 2020, pp 1336.
- [6] P. V. Đoàn, "Nghiên cứu nồng độ insulin, C-peptide, chỉ số kháng insulin, độ nhạy insulin và chức năng tế bào β ở bệnh nhân tiền đái tháo đường", *Tạp chí nội tiết và đái tháo đường*, 2019, tr 125-131.
- [7] SK Biswas, et al "Relationship of soluble RAGE with insulin resistance and beta cell function during development of type 2 diabetes mellitus", *J*

Diabetes Res, 2015, pp. 121-128.

- [8] H. T. Vinh "Nghiên cứu biến đổi chỉ số kháng insulin và glucose máu ở bệnh nhân tiền đái tháo đường sau 6 tháng điều trị bằng thay đổi lối sống kết hợp metformin", *Tạp chí nội tiết và đái tháo đường*, 2019, tr 182-187.

- [9] N. T. H. Vân "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, tổn thương cơ quan đích và tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát có rối loạn glucose máu lúc đói", Luận án tiến sĩ y học, Viện nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng, 108, 2019.

- [10] G.M Reaven "Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension", *The American Journal of Medicine*, 1991, 90(2), pp. S7-S12.

- [11] N. T. H. Vân và CS "Đánh giá tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân tăng huyết áp có rối loạn glucose lúc đói", *Tạp chí Y học Thực hành*, 2018, Số 1(1066), tr. 83 - 86.

- [12] M-S. Zhou, A Wang and H. Yu, "Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology", *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2014, 6(1), p. 12.

Research insulin resistance index in prediabetes with hypertension by HOMA2-IR model

Nguyen Chi Thanh, Le Huu Hoang and Nguyen Van Trung

ABSTRACT

Background: Prediabetes is more popular disease, and causes a lot of cardiovascular complications, especially hypertension is present concomitantly. Insulin resistance is mainly physiopathology mechanism in these patients. HOMA2-IR has ability exactly to evaluate insulin resistance. Objectives: Evaluate Insulin level and insulin resistance by HOMA2IR in patients prediabetic hypertension. Methods: Cross-sectional description, divided into three groups: normal control, prediabetes without hypertension and prediabetic hypertension. Results: Insulin level ($\mu\text{IU/ml}$) was highest in prediabetic patients with hypertension,

21.6±2.97, lowest in normal control, significantly. Besides, there was increased resistance insulin by HOMA2-IR in case and control, where as, HOMA2 IR was much more elevation in prediabetic patients with hypertension; 1.98 ± 0.25. Conclusions: There was elevation insulin concentration and insulin resistance in prediabetic patient and hypertension.

Keywords: insulin resistance, HOMA2-IR, prediabetes, hypertension

Received: 24/01/2023

Revised: 22/02/2023

Accepted for publication: 27/02/2023