BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ TRUNG THU

THỰC TRẠNG, MỘT SỐ YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG VÀ ĐA HÌNH GEN LIÊN QUAN VỚI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở NGƯỜI 40 - 64 TUỔI TẠI TỈNH HÀ NAM

LUẬN ÁN TIẾN SĨ SINH HỌC

Hà Nội - 2016

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ TRUNG THU

THỰC TRẠNG, MỘT SỐ YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG VÀ ĐA HÌNH GEN LIÊN QUAN VỚI TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở NGƯỜI 40 - 64 TUỔI TẠI TỈNH HÀ NAM

Chuyên ngành: **Sinh lí học người và động vật**
Mã số: **62 42 01 04**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ SINH HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS. Trần Quang Bình
2. PGS. TS. Nguyễn Đỗ Huy

Hà Nội - 2016

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình do chính tôi thực hiện. Các số liệu và kết quả nghiên cứu trong luận án là trung thực, khách quan, nghiêm túc và chưa từng được tác giả khác công bố trong bất cứ công trình nào.

Tác giả luận án

Nguyễn Thị Trung Thu

LỜI CẢM ƠN

Em xin trân trọng cảm ơn Ban giám hiệu, Phòng Sau đại học, các thầy giáo và cô giáo trong khoa Sinh học, trường Đại học Sư phạm Hà Nội đã tận tình giảng dạy, truyền thụ kiến thức, tạo mọi điều kiện thuận lợi trong thời gian em học tập và nghiên cứu tại Trường.

Với lòng biết ơn sâu sắc, em xin gửi lời tri ân tới thầy Trần Quang Bình và thầy Nguyễn Đỗ Huy đã tận tình hướng dẫn, động viên và giúp đỡ em trong quá trình nghiên cứu. Sự hiểu biết sâu sắc về khoa học cũng như kinh nghiệm của các thầy là tiền đề để em đạt được kết quả này.

Tôi cũng xin gửi lời chân thành tới các anh, các chị và các bạn làm việc tại bộ môn Sinh lí học Người và Động vật, khoa Sinh học, trường Đại học Sư phạm Hà Nội và Phòng thí nghiệm Di truyền phân tử, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã chia sẻ kinh nghiệm, kiến thức và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Xin gửi lời cảm ơn chân thành tới Quỹ phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (Nafosted), trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hà Nam, Trạm Y tế và người dân ở 30 xã, phường, thị trấn tại tỉnh Hà Nam đã tạo điều kiện, hợp tác và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Cuối cùng, xin gửi lời cảm ơn gia đình, người thân, bạn bè đã luôn bên cạnh, động viên, khích lệ, truyền nhiệt huyết và giúp đỡ tôi để hoàn thành luận án này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2016

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Thị Trung Thu

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

LỜI CẢM ƠN

MỤC LỤC

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC HÌNH

MỞ ĐẦU 1

1. Lý do chọn đề tài 1

2. Mục tiêu nghiên cứu 2

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn 3

3.1. Ý nghĩa khoa học 3

3.2. Ý nghĩa thực tiễn 3

4. Đóng góp mới của luận án 4

Chương 1 - TỔNG QUAN TÀI LIỆU 5

1.1. Tổng quan nghiên cứu về tiền đái tháo đường 5

1.1.1. Định nghĩa 5

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán 5

1.1.3. Đặc điểm sinh lí 9

1.1.4. Hậu quả 17

1.2. Tình hình nghiên cứu về thực trạng tiền đái tháo đường 18

1.2.1. Trên thế giới 18

1.2.2. Tại Việt Nam 19

1.3. Mối liên quan của yếu tố môi trường và gen di truyền với tiền đái tháo đường 20

1.3.1. Mối liên quan của yếu tố môi trường với tiền đái tháo đường 20

1.3.2. Mối liên quan của gen di truyền với tiền đái tháo đường 26

1.3.3. Mối liên quan kết hợp của yếu tố môi trường và gen di truyền với tiền đái tháo đường 31

Chương 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 33
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....33
2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu.....33
2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng trong nghiên cứu cắt ngang.....33
2.2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng trong nghiên cứu bệnh - chứng 34
2.3. Cỡ mẫu cho nghiên cứu 34
2.3.1. Cỡ mẫu cho nghiên cứu cắt ngang 34
2.3.2. Cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh - chứng.....35
2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....36
2.5. Vật liệu nghiên cứu 37
2.5.1. Vật liệu sử dụng trong điều tra cộng đồng 37
2.5.2. Vật liệu sử dụng trong phân tích gen.....37
2.6. Các phương pháp thu thập số liệu.....39
2.6.1. Phương pháp thu thập thông tin về đối tượng nghiên cứu 39
2.6.2. Phương pháp đo nhân trắc 39
2.6.3. Phương pháp lấy máu 41
2.6.4. Phương pháp xét nghiệm glucose huyết và lipid máu.....42
2.6.5. Phương pháp tách chiết ADN 42
2.6.6. Phương pháp đặc hiệu alen trong xác định kiểu gen 43
2.6.7. Phương pháp đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn trong xác định kiểu gen 47
2.7. Các biến số nghiên cứu 51
2.8. Phương pháp phân tích số liệu.....54
2.8.1. Xử lý số liệu 54
2.8.2. Khống chế sai số.....55
2.9. Đạo đức nghiên cứu 56

Chương 3 - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.....57
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.....57
3.2. Thực trạng tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....59
3.3. Mối liên quan của một số yếu tố môi trường với tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....64
3.3.1. Đặc điểm kinh tế - xã hội.....65
3.3.2. Đặc điểm ăn uống.....69
3.3.3. Hoạt động thể lực.....73
3.3.4. Béo phì, huyết áp tối đa tăng và rối loạn lipid máu.....76
3.4. Mối liên quan của một số đa hình gen với tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....82
3.4.1. Tỉ lệ kiểu gen và alen của 4 đa hình gen.....82
3.4.2. Đặc điểm glucose huyết của các kiểu gen.....85
3.4.3. Mối liên quan của từng đa hình gen với tiền đái tháo đường.....86
3.5. Mối liên quan kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....97
3.5.1. Mối liên quan kết hợp của các yếu tố môi trường với tiền đái tháo đường.97
3.5.2. Mối liên quan kết hợp của một số đa hình gen với tiền đái tháo đường....104
3.5.3. Mối liên quan kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền đái tháo đường.....109
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....118
1. Kết luận.....118
2. Kiến nghị.....119
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ.....120
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....121
PHỤ LỤC

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

Viết tắt	Viết đầy đủ	Nghĩa tiếng Việt
ADA	American Diabetes Association	Hiệp hội đái tháo đường Mỹ
ADN	Acid deoxyribonucleotide	
ARN	Acid ribonucleotide	
AS	Alelle specific	Đặc hiệu alen
ATP	Adenosine triphosphate	
AUC	Area under the curve	Diện tích dưới đường cong
BMA	Bayesian model average	
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A	
cs		cộng sự
ĐTĐ		Đái tháo đường
FPG	Fasting plasma glucose	Glucose huyết lúc đói
FTO	Fat mass and obesity associated	
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	
GWAs	Genome wide association study	Nghiên cứu mở rộng bộ gen
HbA1c	Glycated hemoglobin	
HDL-C	High density lipoprotein - cholesterol	Lipoprotein tỷ trọng cao kết hợp với cholesterol
IDF	International Diabetes Federation	Hiệp hội đái tháo đường quốc tế
IFG	Impaired fasting glucose	Rối loạn glucose huyết lúc đói
IGT	Impaired glucose tolerance	Rối loạn dung nạp glucose
KCNJ11	Potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11	
LDL-C	Low density lipoprotein - cholesterol	Lipoprotein tỷ trọng thấp kết hợp với cholesterol
OGTT	Oral glucose tolerance test	Nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống
OR	Odd ratio	Tỉ số nguy cơ
PCR	Polymerase chain reaction	Phản ứng khuếch đại gen
ROC	Receiver operating characteristic	
RFLP	Restriction fragment length polymorphism	Đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn
SE	Standard error	Sai số chuẩn
SNP	Single nucleotide polymorphism	Đa hình nucleotide đơn
TCF7L2	Transcription factor 7 - like 2	
TNF	Tumor necrosis factor	Yếu tố hoại tử u
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
WHR	Waist/hip ratio	Tỉ số eo/mông
95% CI	95% confidence interals	Khoảng tin cậy 95%

DANH MỤC BẢNG

Bảng **Trang**

Bảng 1.1. Phân loại glucose huyết theo WHO năm 1999 và ADA năm 2003 8
Bảng 2.1. Tiêu chuẩn phân loại nhóm tiền ĐTĐ và nhóm bình thường theo ADA năm 2003 [88] 34
Bảng 2.2. Một số hoá chất được sử dụng trong phân tích xác định kiểu gen 37
Bảng 2.3. Một số trang thiết bị sử dụng trong phân tích xác định kiểu gen 38
Bảng 2.4. Trình tự nucleotide của các cặp mồi theo phương pháp AS - PCR.....44
Bảng 2.5. Thành phần và lượng của phản ứng theo phương pháp AS - PCR.....44
Bảng 2.6. Nhiệt độ và thời gian gắn mồi, số chu kì của phản ứng AS - PCR 45
Bảng 2.7. Kích thước sản phẩm PCR theo phương pháp AS - PCR 45
Bảng 2.8. Trình tự nucleotide của các cặp mồi theo phương pháp RFLP - PCR 47
Bảng 2.9. Thành phần và lượng của phản ứng theo phương pháp RFLP - PCR 47
Bảng 2.10. Nhiệt độ, thời gian gắn mồi và số chu kì của phản ứng theo phương pháp RFLP - PCR 48
Bảng 2.11. Thời gian điện di, kích thước sản phẩm theo phương pháp RFLP - PCR...48
Bảng 2.12. Enzyme, nhiệt độ, thời gian ủ theo phương pháp RFLP - PCR 49
Bảng 2.13. Kích thước sản phẩm PCR sau khi ủ enzyme của 4 đa hình theo phương pháp RFLP - PCR 49
Bảng 2.14. Định nghĩa và phân loại các biến số nghiên cứu 52
Bảng 3.1. Đặc điểm của đối tượng trong nghiên cứu cắt ngang 57
Bảng 3.2. Đặc điểm của đối tượng trong nghiên cứu bệnh - chứng 58
Bảng 3.3. Mối liên quan của đặc điểm kinh tế - xã hội với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 65
Bảng 3.4. Một số đặc điểm kinh tế - xã hội có liên quan với các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 66
Bảng 3.5. Mối liên quan của đặc điểm ăn uống với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 70

Bảng 3.6. Một số đặc điểm ăn uống có liên quan với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 71
Bảng 3.7. Mối liên quan của hoạt động thể lực với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 74
Bảng 3.8. Mối liên quan của béo phì, huyết áp tối đa tăng, rối loạn lipid máu với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 76
Bảng 3.9. Một số đặc điểm béo phì, huyết áp tối đa tăng và rối loạn lipid máu liên quan với các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....77
Bảng 3.10. Tỉ lệ kiểu gen và alen của một số đa hình gen trong nhóm tiền ĐTĐ và nhóm chứng ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 83
Bảng 3.11. Đặc điểm glucose huyết của các kiểu gen tại một số đa hình gen.....85
Bảng 3.12. Mô hình di truyền giả định phân tích mối liên quan của đa hình gen với tiền ĐTĐ 86
Bảng 3.13. Mối liên quan của rs9939609 gen *FTO* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....87
Bảng 3.14. Mối liên quan của rs7903146 gen *TCF7L2* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 89
Bảng 3.15. Mối liên quan của rs10811661 gen *CDKN2A* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 91
Bảng 3.16. Mối liên quan của rs10811661 gen *CDKN2A* với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....92
Bảng 3.17. Mối liên quan của rs5219 gen *KCNJ11* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....94
Bảng 3.18. Ảnh hưởng của yếu tố môi trường trong mô hình 8 đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....101
Bảng 3.19. Mối liên quan của tổng số alen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....105
Bảng 3.20. Ảnh hưởng của đa hình gen trong mô hình 4 đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 109
Bảng 3.21. Ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ trong mô hình 6 đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....113

DANH MỤC HÌNH

Hình **Trang**

Hình 1.1. Vai trò của insulin đối với tế bào [14] 10
Hình 1.2. Vai trò của insulin và glucagon trong điều hòa glucose huyết [84].....11
Hình 1.3. Cơ chế kháng insulin do béo phì và phản ứng viêm [95] 13
Hình 1.4. Đặc điểm FPG và glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT, nhạy cảm insulin và chức năng tế bào β trước khi chẩn đoán ĐTĐ [134].....16
Hình 1.5. Các giai đoạn trong phát triển tiền ĐTĐ [52] 16
Hình 1.6. Tỉ lệ IGT trên toàn thế giới năm 2015 [85].....19
Hình 1.7. Mối liên quan của béo phì, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và tiền ĐTĐ [42].....23
Hình 1.8. Cơ chế tác động của các gen liên quan đến tiết insulin trong tế bào β tuyến tuỵ [57] 27
Hình 1.9. Cơ chế tác động của các gen liên quan đến kháng insulin [38] 28
Hình 1.10. Cơ chế tác động của gen *CDKN2A* với chu kì nhân đôi của tế bào [32] 30
Hình 1.11. Cơ chế điều hòa tiết insulin của kênh K_{ATP} 31
Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế và thực hiện nghiên cứu.....33
Hình 2.2. Bản đồ tỉnh Hà Nam.....36
Hình 2.3. Một số trang thiết bị sử dụng trong phân tích gen 38
Hình 2.4. Phương pháp đo chiều cao đứng, chu vi vòng eo, chu vi vòng mông và WHR theo hướng dẫn thường quy của Viện Dinh dưỡng Quốc gia.....40
Hình 2.5. Chu kì nhiệt của phản ứng theo phương pháp AS - PCR 45
Hình 2.6. Xác định kiểu gen rs9939609 gen *FTO* theo phương pháp AS - PCR 46
Hình 2.7. Xác định kiểu gen rs7903146 gen *TCF7L2* theo phương pháp AS - PCR 46
Hình 2.8. Xác định kiểu gen rs10811661 gen *CDKN2A* theo phương pháp AS - PCR ..46
Hình 2.9. Xác định kiểu gen rs5219 gen *KCNJ11* theo phương pháp AS - PCR 46
Hình 2.10. Xác định kiểu gen của rs9939609 gen *FTO* theo phương pháp RFLP - PCR 50

Hình 2.11. Xác định kiểu gen của rs7903146 gen *TCF7L2* theo phương pháp RFLP - PCR 50
Hình 2.12. Xác định kiểu gen của rs10811661 gen *CDKN2A* theo phương pháp RFLP - PCR 50
Hình 2.13. Xác định kiểu gen rs5219 gen *KCNJ11* theo phương pháp RFLP - PCR.51
Hình 2.14. Các biến số nghiên cứu 51
Hình 3.1. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam (%) 59
Hình 3.2. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam theo nhóm tuổi.....59
Hình 3.3. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam theo nơi sống.....60
Hình 3.4. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam theo giới tính.....60
Hình 3.5. Mối liên quan của các đặc điểm môi trường với tiền ĐTĐ gián tiếp thông qua béo phì, huyết áp tối đa tăng và rối loạn lipid máu 81
Hình 3.6. Các mô hình dự đoán ảnh hưởng của một số yếu tố môi trường với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 98
Hình 3.7. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng của một số yếu tố môi trường với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....98
Hình 3.8. Xác suất của một số yếu tố môi trường trong các mô hình dự đoán nguy cơ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 99
Hình 3.9. Tổng hợp các yếu tố môi trường trong các mô hình dự đoán tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ phù hợp ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....102
Hình 3.10. Sự phân bố tổng số alen trong nhóm bệnh và nhóm chứng 104
Hình 3.11. Các mô hình dự đoán ảnh hưởng của một số đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 106
Hình 3.12. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng của một số đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 107
Hình 3.13. Xác suất của một số đa hình gen trong các mô hình dự đoán nguy cơ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....107
Hình 3.14. Tổng hợp các đa hình gen trong các mô hình dự đoán tiền ĐTĐ và IFG phù hợp ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....109

Hình 3.15. Các mô hình dự đoán ảnh hưởng kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....110
Hình 3.16. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán ảnh hưởng kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....111
Hình 3.17. Các mô hình nghiên cứu ảnh hưởng kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam..111
Hình 3.18. Xác suất của một số yếu tố môi trường và đa hình gen trong các mô hình dự đoán nguy cơ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....112
Hình 3.19. Tổng hợp các yếu tố môi trường và đa hình gen trong các mô hình dự đoán tiền ĐTĐ và IFG phù hợp ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.115

MỞ ĐẦU

1. Lý do chọn đề tài

Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization, WHO) nhận định: "Thế kỷ 21 là thế kỷ của các bệnh nội tiết và rối loạn chuyển hóa", trong đó tình trạng tiền đái tháo đường (ĐTĐ) đang gia tăng nhanh chóng và trở thành vấn đề cần đặc biệt quan tâm. Tiền ĐTĐ được định nghĩa là tình trạng glucose huyết cao hơn mức bình thường, nhưng chưa đủ cao để chẩn đoán mắc bệnh ĐTĐ. Theo tiêu chuẩn của Hiệp hội ĐTĐ Mỹ (American Diabetes Association, ADA) năm 2003, tiền ĐTĐ được xác định khi glucose huyết lúc đói (fasting plasma glucose, FPG) trong khoảng 5,6 - 6,9 mmol/L và/hoặc glucose huyết 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống (oral glucose tolerance test, OGTT) trong khoảng 7,8 - 11,0 mmol/L [88].

Tỉ lệ tiền ĐTĐ thường cao hơn 2 - 3 lần so với tỉ lệ bệnh ĐTĐ và khác nhau giữa các quần thể, nhóm dân tộc [47]. Nghiên cứu tại Mỹ năm 2008 ở người trên 20 tuổi cho thấy tỉ lệ tiền ĐTĐ sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới tính là 35% [66]. Tỉ lệ tiền ĐTĐ tăng dần theo tuổi và đặc biệt cao ở người sau tuổi 40, người dân sống ở thành thị có tỉ lệ mắc tiền ĐTĐ cao gấp 2 lần người dân sống ở nông thôn [47].

Điều đáng lo ngại là triệu chứng của tiền ĐTĐ không biểu hiện rõ. Phần lớn người tiền ĐTĐ (chiếm 70%) không được phát hiện sớm và có biện pháp can thiệp kịp thời thì có thể tiến triển thành ĐTĐ týp 2 trong suốt cuộc đời [105]. Thêm vào đó, người bị tiền ĐTĐ có nguy cơ cao các bệnh về tim mạch, đột quỵ, thận, mắt và thần kinh so với người có glucose huyết bình thường [30]. Vì vậy, cần phải sàng lọc để phát hiện sớm tình trạng tiền ĐTĐ dựa vào các yếu tố nguy cơ. Qua đó, có những biện pháp can thiệp kịp thời góp phần giảm tỉ lệ người mắc tiền ĐTĐ, hạn chế sự tiến triển thành ĐTĐ và các bệnh nguy hiểm khác trong tương lai.

Tiền ĐTĐ là bệnh di truyền đa nhân tố chịu ảnh hưởng của yếu tố môi trường và di truyền. Nhiều nghiên cứu trên thế giới về tiền ĐTĐ trên khía cạnh lâm

sàng, cận lâm sàng, dịch tễ học đã được thực hiện. Tuy nhiên, kết quả về mối liên quan của các yếu tố môi trường và di truyền không đồng nhất giữa các dân tộc trên thế giới. Các yếu tố được báo cáo có liên quan với tiền ĐTĐ như: nơi sống [92], trình độ học vấn [122], béo phì [62], tăng huyết áp [72], rối loạn lipid máu [112], tiền sử gia đình mắc ĐTĐ [27], hoạt động thể lực [67], đặc điểm ăn uống [29] và đa hình gen [116]. Nghiên cứu mở rộng bộ gen (genome - wide association study, GWAs) đã khám phá ra nhiều đa hình nucleotide đơn (single nucleotide polymorphism, SNP) trên gen có mối liên quan với ĐTĐ týp 2, tiền ĐTĐ. Trong các gen báo cáo có liên quan mạnh với tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 từ nghiên cứu GWAs [45], [99] đặc biệt ở quần thể người châu Á [43] và hiểu biết về chức năng của gen, nghiên cứu đã lựa chọn 4 đa hình gen: rs9939609 gen Fat mass and obesity associated (*FTO*), rs7903146 gen Transcription factor 7 - like 2 (*TCF7L2*), rs10811661 gen Cyclin - dependent kinase inhibitor 2A (*CDKN2A*) và rs5219 gen Potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11 (*KCNJ11*) để nghiên cứu mối liên quan với tiền ĐTĐ.

Tại Việt Nam, hầu hết nghiên cứu tập trung vào xác định thực trạng và phân tích một số yếu tố nguy cơ từ môi trường sống đối với tiền ĐTĐ ở các thành phố lớn như Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh - nơi có quá trình đô thị hoá diễn ra mạnh mẽ, rất ít nghiên cứu về thực trạng tiền ĐTĐ ở vùng nông thôn. Thêm vào đó, hầu như chưa có các nghiên cứu về đa hình gen và các nghiên cứu phân tích kết hợp mối liên quan của các yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ được thực hiện.

Xuất phát từ những lí do trên, chúng tôi tiến hành đề tài: "*Thực trạng, một số yếu tố môi trường và đa hình gen liên quan với tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam*".

2. Mục tiêu nghiên cứu

- ***Mục tiêu 1***: Xác định tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.
- ***Mục tiêu 2***: Tìm hiểu mối liên quan của một số yếu tố môi trường với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

- ***Mục tiêu 3:*** Xác định ảnh hưởng của một số đa hình trên gen *FTO, TCF7L2, CDKN2A* và *KCNJ11* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.
- ***Mục tiêu 4:*** Phân tích ảnh hưởng kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

3.1. Ý nghĩa khoa học

Quy trình xác định kiểu gen của các đa hình gen được xây dựng trong nghiên cứu có thể được ứng dụng rộng rãi tại các phòng thí nghiệm.

Kết quả về tỉ lệ kiểu gen và alen của các đa hình gen có thể giúp ước tính sự phân bố của các kiểu gen và alen trong quần thể và là cơ sở để tính cỡ mẫu cho các nghiên cứu tiếp theo.

Mối liên quan của môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ là cơ sở để định hướng cho các nghiên cứu theo chiều dọc và các nghiên cứu phân tích tác động trực tiếp và gián tiếp các yếu tố liên quan với tiền ĐTĐ.

Kết quả của đề tài là cơ sở để thực hiện các nghiên cứu sâu hơn về ảnh hưởng ở mức độ phân tử của đa hình gen đến tiền ĐTĐ ở người Việt Nam.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

Tỉ lệ tiền ĐTĐ trong đề tài là cơ sở xác định tầm quan trọng của tình trạng tiền ĐTĐ và để đưa ra những cảnh báo sớm về nguy cơ phát triển ĐTĐ týp 2 và các bệnh khác.

Cung cấp mối liên quan của môi trường (như chế độ dinh dưỡng, hoạt động thể lực, đặc điểm kinh tế - xã hội, béo phì, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu) và một số đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi. Qua đó giúp định hướng thay đổi của cá nhân và tăng hiệu quả sử dụng thuốc điều trị dựa vào tương tác gen để làm giảm nguy cơ mắc tiền ĐTĐ trong tương lai.

Kết quả của đề tài là cơ sở để đưa ra mô hình dự đoán phù hợp về nguy cơ mắc tiền ĐTĐ dựa trên yếu tố môi trường và đa hình gen, để có thể ứng dụng tại các phòng khám, trung tâm y tế dự phòng để đưa ra những tư vấn hiệu quả, hạn chế nguy cơ mắc tiền ĐTĐ.

4. Đóng góp mới của luận án

- Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam xác định mối liên quan của các đa hình gen: rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11* với tiền ĐTĐ.
- Đề tài cung cấp hệ thống dữ liệu về mối liên quan kết hợp của yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người Việt Nam.

Chương 1 - TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan nghiên cứu về tiền đái tháo đường

1.1.1. Định nghĩa

Tiền ĐTĐ được định nghĩa là tình trạng glucose huyết cao hơn mức bình thường nhưng thấp hơn ngưỡng chẩn đoán bệnh ĐTĐ với 5,6 mmol/L < FPG < 7,0 mmol/L và/hoặc 7,8 mmol/L < glucose 2 giờ sau OGTT < 11,1 mmol/L theo ADA năm 2003 [88]. Khái niệm này được đưa ra bởi Ủy ban chẩn đoán và phân loại ĐTĐ năm 1997 [63] nhằm nâng cao nhận thức của cộng đồng về tình trạng ngày càng lan rộng cũng như biến chứng chủ yếu liên quan đến ĐTĐ týp 2. Trong khi, WHO sử dụng thuật ngữ thời kì glucose huyết cao thay vì tiền ĐTĐ để chỉ nguy cơ không chỉ đối với bệnh ĐTĐ mà còn bệnh tim mạch, bệnh thận, bệnh thần kinh và khả năng quay trở về mức glucose huyết bình thường [146].

Tiền ĐTĐ được phân chia thành 3 nhóm: rối loạn glucose huyết lúc đói (impaired fasting glucose, IFG), rối loạn dung nạp glucose (impaired glucose tolerance, IGT) và kết hợp IFG-IGT. Năm 1979, nhóm nghiên cứu ĐTĐ quốc tế [106] đã đưa ra định nghĩa IGT để biểu thị trạng thái nguy cơ cao phát triển ĐTĐ hoặc nguy cơ mắc các chứng bệnh khác liên quan với nồng độ glucose huyết 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT. Đến năm 1997, Ủy ban chẩn đoán và phân loại ĐTĐ đã đưa ra định nghĩa IFG để mô tả vùng giữa giá trị cao của FPG bình thường và giá trị thấp hơn của FPG trong chẩn đoán ĐTĐ [63] và phân loại này được chấp nhận bởi WHO năm 1999 [144]. Mặc dù, đặc điểm sinh lí khác nhau giữa IFG và IGT, nhưng cả hai đều làm tăng nguy cơ ĐTĐ týp 2 trong tương lai.

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

1.1.2.1. Các xét nghiệm trong chẩn đoán

Tình trạng tiền ĐTĐ thường được xác định bằng xét nghiệm FPG và nghiệm pháp OGTT. Gần đây, ADA và WHO khuyến cáo sử dụng thêm xét nghiệm glycated haemoglobin (HbA1c) [26], [147].

Xét nghiệm glucose huyết lúc đói

Xét nghiệm FPG là phương pháp chính trong xác định tình trạng glucose huyết của cơ thể [146]. Đối tượng được yêu cầu nhịn đói qua đêm (ít nhất 8 giờ, không quá 16 giờ) và lấy máu tĩnh mạch vào sáng ngày hôm sau, trước khi ăn.

Tuy nhiên, có một số lưu ý quan trọng ảnh hưởng đến độ chính xác của phương pháp xét nghiệm trên. Việc xử lý các mẫu sau thu thập cũng đóng vai trò quan trọng vì tốc độ phân giải glucose trong tế bào là khoảng 7%/giờ. Mặc dù, mẫu máu được đựng trong ống có chất ức chế phân giải glucose (như NaF) nhưng chất ức chế phân giải glucose cần thời gian để xâm nhập vào tế bào hồng cầu. Thêm vào đó, việc phân tách ngay lập tức huyết tương giúp tránh sự giảm nồng độ glucose trong mẫu rất khó thực hiện. Các mẫu nên được bảo quản ở 2 - 8°C sau khi lấy và trước khi phân tách huyết tương và việc phân tách cũng nên diễn ra trong 30 phút [39].

Hầu hết các thiết bị cầm tay đo nồng độ glucose trực tiếp từ huyết tương của máu bằng cách lọc các tế bào hồng cầu, sau đó hiệu chỉnh sai số để đưa ra kết quả nồng độ glucose máu. Các phương pháp trong phòng xét nghiệm sử dụng huyết tương phân tách riêng, giúp xác định glucose trong một thể tích cố định cho kết quả chính xác nồng độ glucose trong máu toàn phần.

Ngoài ra, glucose huyết tương cao hơn 11% so với glucose máu toàn phần. Tuy nhiên, sự khác biệt này phụ thuộc vào tỉ lệ thể tích tế bào máu, nồng độ glucose huyết tăng 15% khi tỉ lệ thể tích tế bào máu là 0,55 và giảm 8% khi tỉ lệ thể tích tế bào máu là 0,30 [146].

Khác biệt trong đo lường cũng có thể gia tăng phụ thuộc vào vị trí lấy mẫu máu. Mẫu máu tĩnh mạch và mao mạch sẽ đưa ra kết quả tương tự trong tình trạng FPG, nhưng trong nghiệm pháp OGTT, xét nghiệm máu mao mạch sẽ cho kết quả glucose thấp hơn so với máu tĩnh mạch. Trong đó nhiều nghiên cứu cũng báo cáo, xét nghiệm glucose trong máu tĩnh mạch cho kết quả chính xác hơn [146].

Nghiệm pháp dung nạp glucose

Nghiệm pháp này được khuyến cáo bởi WHO năm 1999 [144]. Mặc dù, việc sử dụng nghiệm pháp OGTT trong chẩn đoán lâm sàng gặp một số khó khăn so với

phương pháp xác định FPG như: bất tiện, chi phí lớn do tiến hành xét nghiệm máu 2 lần và khó thực hiện trên quần thể có cỡ mẫu lớn [63]. Ngoài ra, sai số có thể xảy ra do chế độ ăn trước khi lấy máu và cần thu thập máu trong 5 phút sau 120 phút thực hiện dung nạp glucose. Do vậy, xét nghiệm FPG và nghiệm pháp OGTT là "tiêu chuẩn vàng" trong chẩn đoán ĐTĐ và tiền ĐTĐ [63]. Nhiều thí nghiệm đã báo cáo nồng độ FPG và glucose 2 giờ sau OGTT không nhận biết số người ĐTĐ như nhau. Trong nghiên cứu trên 1517 người châu Âu mới được chẩn đoán ĐTĐ, 40% người dựa vào tiêu chuẩn FPG, 31% người dựa vào tiêu chuẩn glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT và 28% người dựa vào cả 2 tiêu chuẩn [51]. Vì vậy, nếu chỉ dựa vào tiêu chuẩn FPG thì không chẩn đoán được khoảng 30% người ĐTĐ. Ngoài ra, nghiệm pháp OGTT còn là phương pháp quan trọng nhất trong chẩn đoán IGT và nên được sử dụng ở những người có FPG trong khoảng 6,1 - 6,9 mmol/L (110 - 125 mg/dL) để xác định tình trạng dung nạp glucose [146]. Thêm vào đó, nghiệm pháp OGTT cần thiết để xác nhận hoặc loại trừ sự bất thường của dung nạp glucose ở những người không triệu chứng. Nếu glucose huyết từ 7,8 - 11,0 mmol/L (140 - 199 mg/dL) thì được coi là IGT hay tiền ĐTĐ [144].

Xét nghiệm glycated haemoglobin

Xét nghiệm HbA1c là phương pháp đo lượng glucose trong máu gắn với haemoglobin của tế bào hồng cầu. Sự hình thành HbA1c diễn ra chậm và tồn tại trong suốt đời sống hồng cầu. Do vậy, HbA1c phản ánh nồng độ glucose trong máu trong khoảng 2 - 3 tháng và có thể thực hiện bất kì thời điểm nào trong ngày [146]. Giá trị HbA1c là giống nhau trong máu người lúc đói và 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT. Tuy nhiên, kết quả HbA1c bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như: thiếu máu, bất thường Haemoglobin, thai kì, chứng tăng ure huyết nên rất khó thực hiện tại các nước đang và kém phát triển - nơi có tỉ lệ bị thiếu máu và bệnh về máu cao. Thêm vào đó, chi phí xét nghiệm cao hơn so với xét nghiệm FPG và glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT. Vì vậy, tiêu chuẩn HbA1c chưa phù hợp để sử dụng phổ biến ở các nước trên khắp thế giới để xác định tiền ĐTĐ, bệnh ĐTĐ [145].

Tiêu chuẩn xác định tiền ĐTĐ dựa vào chỉ số HbA1c của ADA năm 2010 là 5,7 - 6,4% [26], còn theo tiêu chuẩn của WHO năm 2011 là 6,0 - 6,4% [145].

1.1.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Hiện nay, có hai tiêu chuẩn chẩn đoán tiền ĐTĐ dựa vào FPG và glucose 2 giờ sau OGTT. Đó là tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO năm 1999 [144] và ADA năm 2003 [88] (Bảng 1.1). Tiêu chuẩn chẩn đoán của ADA năm 2003 đã được Bộ Y tế sử dụng trong phân loại tiền ĐTĐ năm 2014 [7].

Bảng 1.1. Phân loại glucose huyết theo WHO năm 1999 và ADA năm 2003

Tiêu chuẩn	Bình thường	Tiền ĐTĐ			ĐTĐ
		IFG	IGT	IFG-IGT	
ADA năm 2003 [88]					
FPG (mmol/L)	< 5,6	5,6 - 6,9	< 5,6	5,6 - 6,9	≥ 7,0
Glucose 2 giờ (mmol/L)	< 7,8	< 7,8	7,8 - 11,0	7,8 - 11,0	và/hoặc ≥ 11,1
WHO năm 1999 [144]					
FPG (mmol/L)	< 6,1	6,1 - 6,9	< 6,1	6,1 - 6,9	≥ 7,0
Glucose 2 giờ (mmol/L)	< 7,8	< 7,8	7,8 - 11,0	7,8 - 11,0	và/hoặc ≥ 11,1

Tiêu chuẩn của WHO năm 1999 và ADA năm 2003 đều giống nhau ở giá trị glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT. Cụ thể glucose 2 giờ < 7,8 mmol/L với tình trạng glucose huyết bình thường và IFG; 7,8 - 11,0 mmol/L với tình trạng IGT và kết hợp IFG-IGT và ≥ 11,1 mmol/L với tình trạng ĐTĐ. Ngưỡng glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT là 7,8 mmol/L (~ 140 mg/dL) được sử dụng xuất phát từ nghiên cứu của Bennett năm 1982 trên người Ấn Độ cho thấy: tỉ lệ người mắc ĐTĐ tăng cao ở người có glucose 2 giờ khoảng 7,8 - 11,0 mmol/L (6,8%) so với người có glucose 2 giờ < 7,8 mmol/L (2%/năm) [33]. Do đó, giá trị glucose huyết 2 giờ là 7,8 mmol/L được chọn dựa trên đánh giá nguy cơ trong tương lai bị mắc bệnh ĐTĐ, bệnh tim mạch và tử vong sớm. Đây là một cách tiếp cận hợp lý và phù hợp cho chuẩn đoán lâm sàng.

Có sự khác nhau về ngưỡng FPG chuẩn đoán tiền ĐTĐ theo tiêu chuẩn của WHO năm 1999 và ADA năm 2003. Ngưỡng FPG giúp chẩn đoán tiền ĐTĐ của theo tiêu chuẩn của WHO năm 1999 (6,1 mmol/L) dựa trên mức độ insulin tiết giai đoạn đầu bị suy giảm mạnh khi đáp ứng với tăng glucose trong máu tĩnh mạch và

tăng nguy cơ biến chứng tim mạch [146]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu báo cáo tỉ lệ bệnh ĐTĐ týp 2, tim mạch và tử vong gia tăng bắt đầu khi nồng độ FPG trên 5,5 mmol/L [124]. Nghiên cứu của Mauritius nhận thấy: tỉ lệ mắc ĐTĐ trong 5 năm với FPG trong khoảng 5,5 - 5,7 mmol/L là khá cao (15%) [124]. Vì vậy, năm 2003, ADA đã giảm ngưỡng giá trị cho IFG trong chẩn đoán tiền ĐTĐ là 5,6 mmol/L (~100mg/dL) [88]. Nghiên cứu đã sử dụng phân loại tiền đái tháo đường theo tiêu chuẩn của ADA năm 2003 để tăng khả năng dự đoán nguy cơ tiền ĐTĐ ở người.

1.1.3. Đặc điểm sinh lí

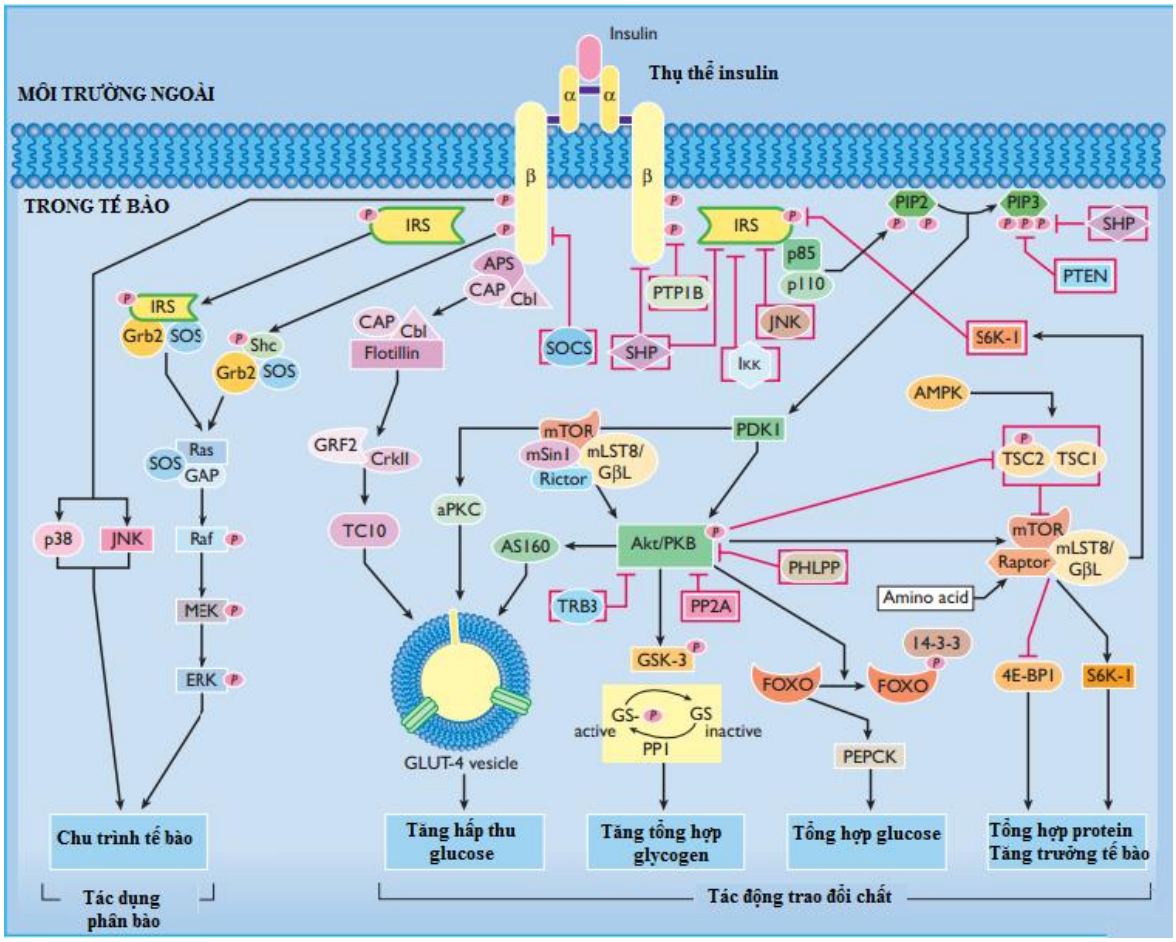
1.1.3.1. Điều hòa trao đổi glucose trong cơ thể

Trong cơ thể, glucose có vai trò đặc biệt quan trọng. Glucose là nguồn năng lượng chủ yếu và trực tiếp của cơ thể. Ngoài ra, glucose còn tham gia vào thành phần cấu trúc tế bào và một số chất khác.

Ở người, glucose huyết được duy trì ổn định do sự cân bằng giữa nguồn cung cấp glucose và sử dụng glucose. Nguồn cung cấp glucose từ thức ăn, tổng hợp glucose mới từ lipid hoặc protein, phân giải glycogen ở gan và cơ. Glucose được sử dụng để: tạo năng lượng cần thiết cho cơ thể; tổng hợp glycogen, lipid, acid amin. Quá trình tổng hợp glycogen chủ yếu tại gan. Glycogen ở gan chiếm 3 - 5% tổng khối lượng gan (khoảng 100g) giúp bổ sung lượng glucose huyết trong 5 - 6 giờ. Vì vậy, gan là cơ quan quan trọng nhất trong chuyển hóa glucose. Glucose chỉ được đào thải qua thận khi glucose máu vượt quá ngưỡng lọc của thận (> 11,0 mmol/L).

Các hormone của tuyến nội tiết cũng đóng vai trò quan trọng gồm: hormone làm giảm glucose huyết (như insulin) và hormone làm tăng glucose huyết (như adrenalin, glucagon, glucocorticoide, hormone tăng trưởng, insulinase và kháng thể kháng insulin). Trong đó, nồng độ glucose huyết chủ yếu được điều hòa thông qua hormone insulin và glucagon.

Insulin là hormone được tiết ra bởi tế bào β trong đảo Langerhans của tuyến tụy khi nồng độ glucose huyết tăng, dây thần kinh X bị kích thích hoặc khi có các acid amin, các thể ketone, các acid béo tự do của huyết tương. Đây là hormone quan trọng nhất trong dự trữ và sử dụng glucose trong máu. Vai trò của insulin trong điều hòa glucose huyết gồm (Hình 1.1) [14]:



Hình 1.1. Vai trò của insulin đối với tế bào [14]

Mũi tên liền biểu diễn cho quá trình kích hoạt.

Mũi tên bị chặn biểu diễn cho quá trình ức chế.

- Tăng vận chuyển glucose qua màng tế bào ở các mô nội tạng và mô ngoại vi (chủ yếu là cơ) nhờ các enzyme, adenosine triphosphate (ATP) và ion Mg^{2+}.

- Hoạt hóa glucokinase làm tăng cường quá trình phosphoryl hóa và tăng tạo glycogen, lipid, protein từ glucose.

- Ức chế phân giải glycogen, protein, lipid ở gan và cơ.

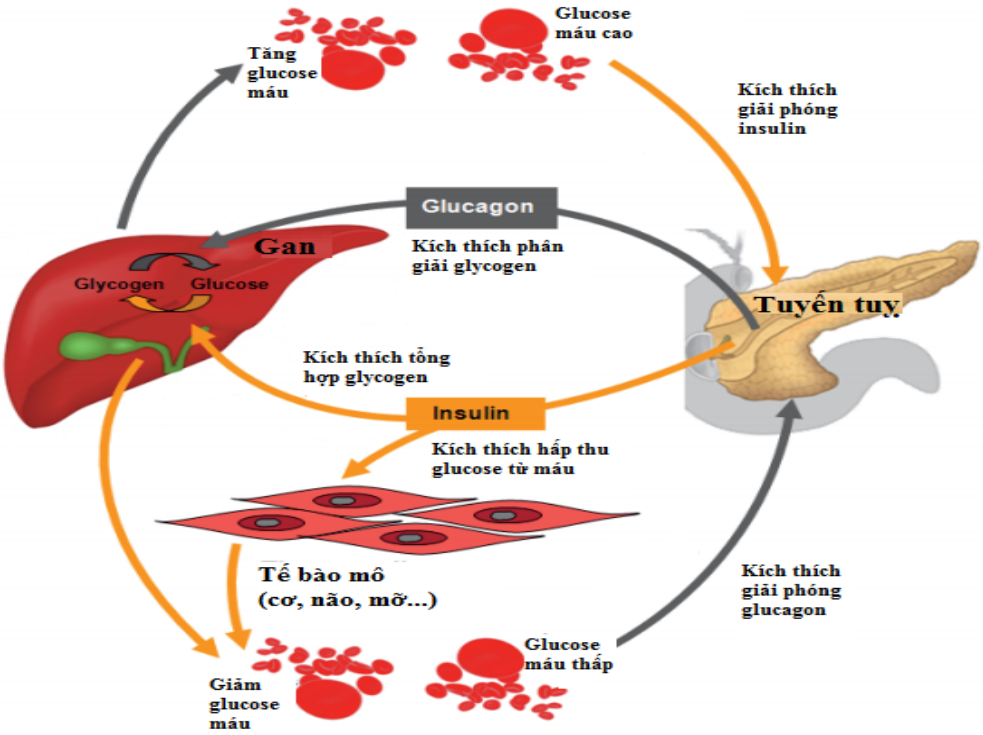
- Ức chế hoạt động của hormone tăng trưởng do thùy trước tuyến yên tiết ra.

Sau khi vào máu, insulin ở dạng tự do và có thời gian bán phân huỷ khoảng 6 phút. Để tác dụng với các tế bào đích, insulin kết hợp với thụ thể tiếp nhận trên màng tế bào (ở màng tế bào mỡ, cơ, gan có tới 300.000 thụ thể), ngoại trừ một số tế bào như tế bào máu, tủy thận và thủy tinh thể do không có thụ thể tiếp nhận insulin.

Sự kết hợp này dẫn đến hoạt hoá hệ thống AMP (adenosine monophosphate) vòng và thúc đẩy quá trình photphoryl hóa, gây chuyển vị của chất vận chuyển glucose (glucose transporter, GLUT) về phía màng giúp vận chuyển glucose vào trong tế bào [79]. Vì vậy, nếu không kết hợp được với thụ thể tiếp nhận insulin, sau khi tiết khoảng 10 - 15 phút, insulin sẽ bị phân huỷ tại gan và thận. Tế bào không có, thiếu hoặc kháng insulin sẽ không sử dụng được glucose, dẫn đến glucose huyết tăng, gây tiền ĐTĐ và ĐTĐ.

Glucagon do tế bào α của đảo Langerhans tuyến tụy tiết ra để đáp ứng với nồng độ glucose trong máu thấp. Hàm lượng glucagon trong máu bình thường là 0,3 µg/L. Hàm lượng glucose tăng khi đói và giảm khi no. Ở người ĐTĐ điều trị không tốt, nồng độ glucagon trong huyết tương tăng lên làm bệnh ĐTĐ càng trầm trọng. Vì vậy, hiện nay nhiều nghiên cứu cũng quan tâm đến vai trò của glucagon trong tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 [6].

Nồng độ glucose huyết trong cơ thể được điều hoà chủ yếu nhờ hormone insulin và glucagon (Hình 1.2) [84].



Hình 1.2. Vai trò của insulin và glucagon trong điều hòa glucose huyết [84]

Khi nồng độ glucose huyết cao kích thích tế bào β tuyến tụy giải phóng insulin. Insulin giúp tăng cường quá trình hấp thu glucose từ máu vào các tế bào mô mỡ, mô cơ, não và tăng cường quá trình tổng hợp glycogen từ glucose ở gan. Kết quả làm nồng độ glucose trong máu giảm. Ngược lại, khi nồng độ glucose huyết thấp, kích thích các tế bào α tuyến tụy giải phóng glucagon giúp tăng cường quá trình phân giải glycogen ở gan thành glucose cung cấp cho máu.

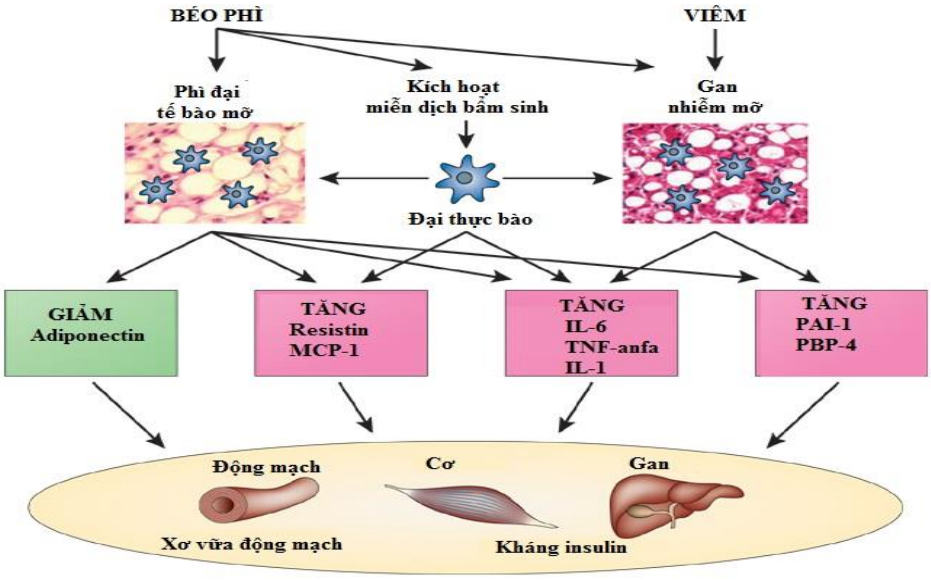
1.1.3.2. Cơ chế sinh bệnh học của tiền đái tháo đường

Rối loạn glucose trong máu xảy ra khi có sự mất cân bằng giữa nguồn cung cấp và tiêu thụ glucose hay giữa các hormone điều hòa sự cân bằng glucose trong cơ thể. Tăng glucose huyết trong một thời gian dài gây ra tiền ĐTĐ và ĐTĐ. Nguyên nhân chủ yếu của tình trạng này là do suy giảm chức năng tế bào β tuyến tuỵ, kháng insulin ở mô hoặc cả hai. Gần đây, các nghiên cứu cũng báo cáo rối loạn sự điều tiết leptin, resistin, adiponectin, yếu tố hoại tử u, interleukin (IL) - 6 có thể gây tăng glucose huyết.

❖ *Cơ chế kháng insulin*

Kháng insulin xảy ra khi tế bào của mô đích không đáp ứng với insulin hoặc bản thân các tế bào này chống lại sự tăng insulin trong máu. Kháng insulin được xem là giai đoạn sớm của quá trình phát triển tiền ĐTĐ [3]. Sự kháng insulin xảy ra ở cả mô gan và các mô ngoại vi: mô cơ vân, mô mỡ. Hình thức kháng insulin rất đa dạng như: giảm ức chế sản xuất glucose ở gan, giảm hấp thu glucose ở mô ngoại vi và giảm sử dụng glucose ở các cơ quan.

Kháng insulin có thể do nhiều nguyên nhân như: béo phì, thai nghén, viêm nhiễm và lão hoá. Các yếu tố này làm cho tế bào β tiết insulin bất thường; có chất đối kháng insulin lưu hành trong máu như: glucagon, cortisol, hormone tăng trưởng, acid béo tự do, kháng thể kháng insulin, kháng thể kháng thụ thể insulin, resistin, tumor necrosis factor (TNF)-α, IL-6 hay bất thường trong thụ thể tiếp nhận insulin [6]. Trong đó, béo phì trung tâm, xác định dựa trên tỉ số eo/mông (waist/hip ratio, WHR), tỉ lệ mỡ cơ thể, chu vi vòng eo, được xem là yếu tố quan trọng do làm tăng lượng acid béo tự do vào hệ tuần hoàn và gan (Hình 1.3) [95].



Hình 1.3. Cơ chế kháng insulin do béo phì và phản ứng viêm [95]

Tiền ĐTĐ bắt đầu bằng sự tích tụ acid béo tự do ở mô mỡ, mô gan, mô cơ và mỡ nội tạng. Sự lắng đọng mỡ ở các mô làm giải phóng các adipocytokine tiền viêm như: TNF-α, IL-6, leptin và các chất khác như MCP-1 (macrophages and monocytes chemoattratant protein), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) và resistin. Các chất này góp phần gây đề kháng insulin ở gan, mô cơ và tăng nguy cơ dẫn đến tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 [132]. TNF-α là một cytokine viêm được sản xuất bởi bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và mô mỡ có ảnh hưởng đến rối loạn cân bằng glucose nội môi, giảm phosphoryl hóa tyrosine của thụ thể insulin trong mô cơ và mô mỡ và gây ra đề kháng insulin. Đồng thời, acid béo tự do tăng làm giảm adiponectin - chất ức chế sản xuất cytokine viêm và kích thích sản xuất cytokine kháng viêm (như IL-10). Sự mất cân bằng giữa phản ứng viêm và kháng viêm sẽ dẫn đến tình trạng đề kháng insulin, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu, gây rối loạn chuyển hóa glucose trong cơ thể [109].

Hiện nay, nghiên cứu cho thấy có 2 loại đại thực bào: M1 và M2 liên quan đến tính kháng insulin. Đại thực bào M1 có nhiều trong mô mỡ của người béo phì có chức năng gây viêm và có thể kích hoạt bởi IFN-γ (interferon γ), lipopolysacharide hoặc TNF-α, từ đó sẽ dẫn đến tình trạng viêm mạn tính. Trong khi, đại thực bào M2 có chức năng kháng viêm và có thể được kích hoạt bởi IL-4, IL-10 và IL-13. Các nghiên cứu đã báo cáo có sự gia tăng của đại thực bào M1 và các adipokines viêm (TNF-α và IL-6) trong mô mỡ vùng bụng ở người béo phì [95].

Cả IGT và IFG đều có tình trạng kháng insulin, nhưng khác nhau ở vị trí kháng insulin. Những người bị IFG có kháng insulin mạnh ở gan, trong khi những người bị IGT lại kháng insulin nghiêm trọng ở cơ và người bị kết hợp IFG-IGT có biểu hiện kháng insulin nghiêm trọng ở cả gan và cơ [141]. Trong nghiên cứu dịch tễ học, nhạy cảm insulin thường được đánh giá thông qua mô hình nội cân bằng kháng insulin (HOMA-IR). Một số nghiên cứu báo cáo IFG hoặc IGT đã có sự tăng đáng kể trong mô hình nội cân bằng kháng insulin (~ 40% và ~ 30%, tương ứng) so với người dung nạp glucose huyết bình thường [24].

❖ *Cơ chế suy giảm tiết insulin*

Một đặc điểm quan trọng của tiền ĐTĐ là giảm bài tiết insulin ở giai đoạn sớm. Đặc biệt ở người bị ĐTĐ nếu độ nhạy cảm insulin giảm đi 40% thì sự bài tiết insulin giảm xuống 5 lần so với người bình thường [134].

Tăng glucose huyết kéo dài cũng có thể ảnh hưởng xấu đến chức năng tế bào β tuyến tuỵ. Các cơ chế mà glucose gây ảnh hưởng đến chức năng tế bào β rất phức tạp và do nhiều yếu tố. Có bằng chứng cho thấy cơ chế này gồm tăng các phản ứng oxy hoá trong tế bào β, ảnh hưởng đến sự phiên mã gen và biểu hiện protein, từ đó gây chết tế bào β theo chương trình [79].

Ngoài ra, kháng insulin cũng kích thích các tế bào β tăng tiết insulin. Khi nồng độ insulin trong máu cao, gan sẽ tăng cường sản xuất các lipoprotein tỷ trọng rất thấp và triglyceride. Các lipoprotein tỉ trọng rất thấp này và triglyceride có thể lắng đọng ở gan gây thoái hóa mỡ, lắng đọng ở cơ gây kháng insulin, lắng đọng ở các tế bào β của tuyến tụy, gây giảm khả năng bài tiết insulin.

Sự suy giảm tiết insulin cũng khác nhau giữa hai nhóm. Người bị IFG biểu hiện giảm bài tiết insulin giai đoạn đầu sau khi tiêm glucose bằng đường tĩnh mạch hoặc đường uống, tuy nhiên tiết insulin ở giai đoạn muộn ít bị suy giảm [23]. Trong khi, người bị IGT có sự tăng tiết insulin giai đoạn đầu, nồng độ triglyceride và protein phản ứng C (C - reactive protein) cao và mức độ proinsulin thấp hơn so với người bị IFG. Sự khác nhau trong chỉ số đáp ứng glucose giữa 2 nhóm có thể do sự khác biệt trong chức năng tế bào β. Những khám phá này gợi ý rằng nồng độ

glucose huyết cao sau ăn là kết quả của sự tăng kháng insulin hơn là rối loạn tiết insulin, trong khi tăng FPG phản ánh suy giảm trong chức năng của tế bào β [24].

Suy giảm chức năng tế bào β khác nhau ở các nhóm tiền ĐTĐ. So với người dung nạp glucose huyết bình thường, những người bị IFG có FPG cao (do kháng insulin ở gan), tuy nhiên sau 30 - 60 phút thực hiện nghiệm pháp OGTT, nồng độ glucose huyết tăng không cao hơn nhiều và sau 120 phút, nồng độ glucose huyết gần tương đương [23]. Đặc điểm này là do độ nhạy cảm insulin ở cơ bình thường với phản ứng bài tiết insulin giai đoạn muộn vẫn được duy trì bình thường trong nghiệm pháp OGTT [23]. Trong khi ở những người bị IGT, sự kết hợp của tiết insulin suy giảm sau trong nghiệm pháp OGTT cùng với kháng insulin ở cơ dẫn đến kém hiệu quả trong xử lý glucose, dẫn đến nồng độ glucose huyết tăng nhanh sau nghiệm pháp OGTT. Còn, những người bị kết hợp IFG-IGT bắt đầu với nồng độ cao FPG vì kháng insulin ở gan và tăng glucose huyết trong OGTT vì kháng insulin ở cơ/gan cộng với khiếm khuyết trong tiết insulin.

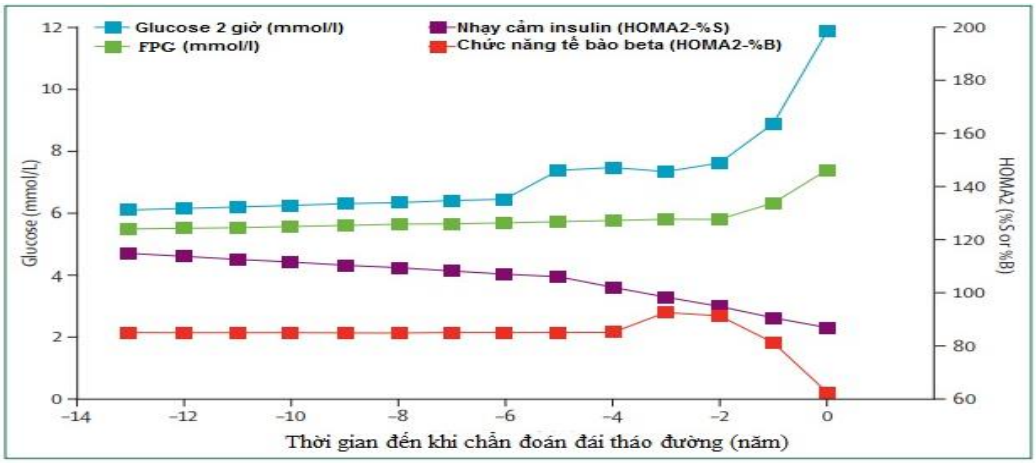
Hiểu biết rõ về các bất thường sinh lí bệnh học đặc trưng cho IGT, IFG, IFG-IGT cung cấp các biện pháp can thiệp để làm hạn chế sự tiến triển ĐTĐ týp 2 và các biến chứng nguy hiểm. Người bị IFG với kháng insulin ở gan, có thể dùng metformin để làm giảm đề kháng insulin ở gan [54]. Trong khi, các đối tượng IGT có kháng insulin ở cơ và giảm tiết insulin nghiêm trọng có thể sử dụng biện pháp để cải thiện kháng insulin ở cơ hoặc kết hợp dùng chất kích thích tiết insulin như glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [23].

1.1.3.3. Các giai đoạn của tiền đái tháo đường

Các giai đoạn phát triển tiền ĐTĐ được xác định dựa trên diễn biến của tình trạng kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào β tuyến tuỵ được thể hiện ở Hình 1.4 [134].

Ở người khỏe mạnh, nồng độ glucose huyết được điều chỉnh khoảng 3,9 - 5,6 mmol/L và ít khi tăng thêm quá 3 mmol/L sau ăn. Trong quá trình phát triển tiền ĐTĐ và bệnh ĐTĐ týp 2, nội cân bằng FPG và glucose sau ăn trở nên bất thường. Theo nghiên cứu Whitehall II kéo dài 14 năm cho thấy: các giá trị glucose, insulin

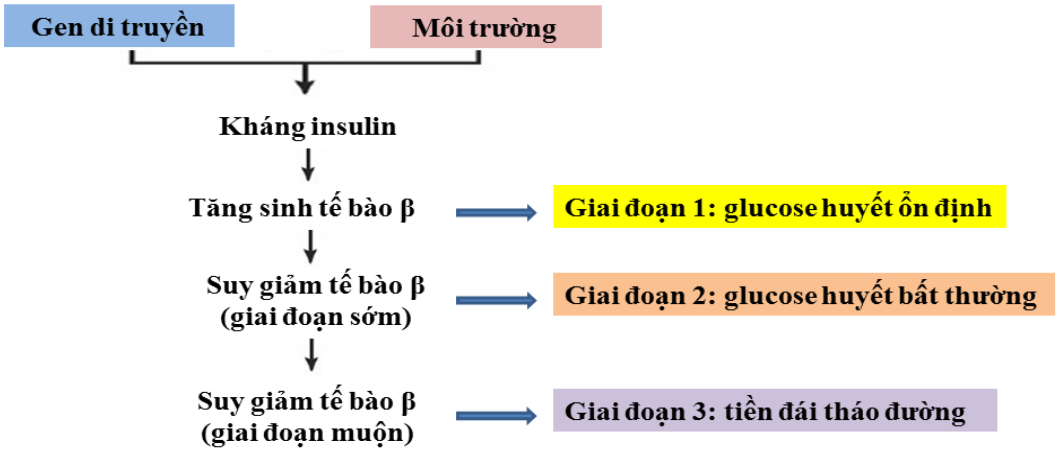
đã bắt đầu thay đổi khoảng 13 năm trước khi chẩn đoán ĐTĐ. Trong đó, glucose huyết tăng đột ngột 2 năm, độ nhạy insulin giảm đột ngột 5 năm và insulin tăng tiết 3 - 4 năm sau đó giảm đột ngột 2 năm trước khi chuẩn đoán bị bệnh ĐTĐ [134].



Hình 1.4. Đặc điểm FPG và glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT, nhạy cảm insulin và chức năng tế bào β trước khi chẩn đoán ĐTĐ [134]

Đánh giá mô hình nội cân bằng để tính toán độ nhạy cảm của insulin (HOMA2-%S) và chức năng tế bào β (HOMA2-%B).

Các kết quả nghiên cứu báo cáo kháng insulin xảy ra trước rối loạn chức năng tế bào β và khi chức năng của tế bào β giảm là bắt đầu giai đoạn tiền ĐTĐ. Qua đó, DeFrondo và cộng sự (cs) năm 2009 đã đề xuất các giai đoạn từ glucose huyết bình thường đến khi bị tiền ĐTĐ dựa trên thay đổi nồng độ glucose huyết và hoạt động của insulin gồm 3 giai đoạn (Hình 1.5) [52]:



Hình 1.5. Các giai đoạn trong phát triển tiền ĐTĐ [52]

- Giai đoạn 1: glucose huyết ổn định, gắn với thời kì dài kháng insulin cùng với tăng tiết insulin và tăng khối lượng của tế bào β.

- Giai đoạn 2: glucose huyết bất thường. Đây là giai đoạn tế bào β không còn khả năng bù đắp khi kháng insulin tăng. Thời kì này bắt đầu khi giá trị FPG và glucose sau ăn vẫn trong mức bình thường nhưng không được duy trì ổn định và kèm theo kháng insulin cấp tính tại nồng độ FPG khoảng 5,6 mmol/L.

- Giai đoạn 3: giai đoạn tiền ĐTĐ. Ở giai đoạn này, hoạt động của tế bào β trở nên không thể bù đắp lại sự kháng insulin và do đó nồng độ glucose bắt đầu tăng. Thời kì này có lẽ kéo dài từ tiền ĐTĐ đến khi rõ bệnh ĐTĐ.

1.1.4. Hậu quả

Trong lâm sàng, tiền tố "tiền" của tiền ĐTĐ được sử dụng để mô tả nguy cơ cao phát triển bệnh ĐTĐ týp 2, tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã báo cáo tiền ĐTĐ còn liên quan đến nguy cơ cao bị bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh võng mạc mắt và bệnh tim mạch - cũng là biến chứng của bệnh ĐTĐ [105], [134], [148].

1.1.4.1 Đái tháo đường týp 2

Nguy cơ tiến triển từ tiền ĐTĐ thành ĐTĐ týp 2 là khoảng 5 - 10%/năm, trong khi nguy cơ này ở người có glucose máu bình thường là 0,7%/năm [134]. Những người bị kết hợp IFG-IGT có nguy cơ cao phát triển ĐTĐ hơn những người bị IFG hoặc IGT. Trong phân tích tổng hợp năm 1979 và 2004, tỉ lệ phát triển thành ĐTĐ từ tiền ĐTĐ hàng năm là 4 - 6% ở người bị IGT, 6 - 9% ở người bị IFG và cao nhất ở người bị kết hợp IFG-IGT là 15 - 19% [65]. Nguy cơ tiến triển ĐTĐ tăng 4,7 lần ở những người bị IFG so với người glucose huyết bình thường. Ngoài ra, nguy cơ này cũng phụ thuộc vào mức độ kháng insulin và suy giảm tiết insulin cùng với các yếu tố nguy cơ của ĐTĐ như: tuổi, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, thừa cân hoặc béo phì, tiền sử mắc ĐTĐ thai kì, stress hay hội chứng chuyển hóa [105].

1.1.4.2. Bệnh thận

Tiền ĐTĐ làm gia tăng nguy cơ bệnh thận cấp tính và mạn tính. Lượng glucose huyết cao trong máu gây tổn thương tế bào vi mạch thận, làm giảm chức

năng lọc và bài tiết nước tiểu của thận. Bệnh nặng có thể dẫn đến suy thận và huỷ hoại chức năng của thận [134].

1.1.4.3. Bệnh thần kinh

Nguyên nhân gây ra biến chứng thần kinh là do lượng glucose trong máu cao, làm tổn thương các mạch máu nhỏ nuôi dây thần kinh. Tổn thương thần kinh ngoại vi dễ dẫn đến nhiễm trùng, hoại tử [148].

1.1.4.4. Bệnh võng mạc mắt

Tiền ĐTĐ có thể liên quan đến với sự gia tăng nguy cơ của bệnh võng mạc mắt do lượng glucose huyết tăng cao trong thời gian dài, khiến cho những mạch máu nhỏ tại võng mạc bị nghẽn, có thể bị vỡ gây sưng ứ, tổn thương mắt [134].

1.1.4.5. Bệnh tim mạch

Ở những người tăng glucose huyết nhẹ hoặc vừa phải đã nghiên cứu thấy các tác động đến nguy cơ gây bệnh tim mạch: bệnh mạch vành, bệnh mạch máu não và phình động mạch [134].

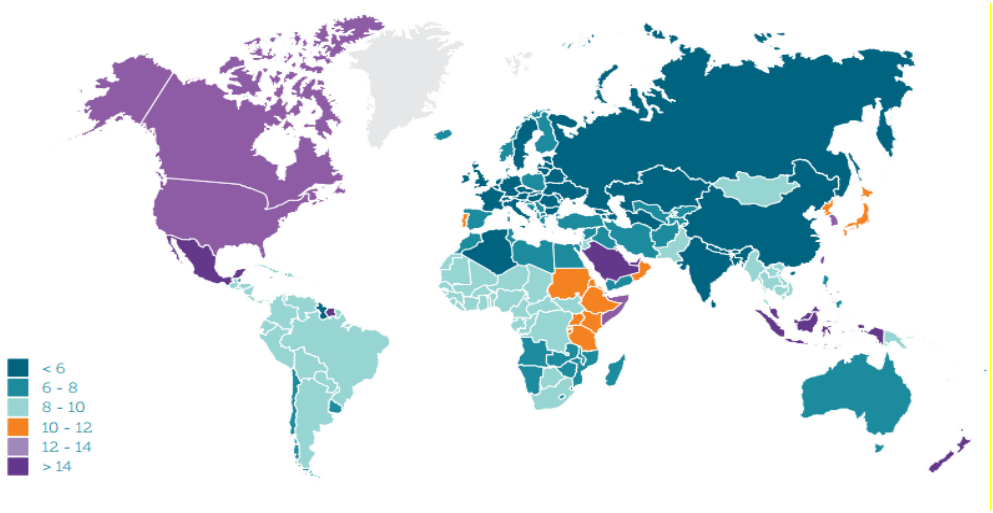
1.2. Tình hình nghiên cứu về thực trạng tiền đái tháo đường

1.2.1. Trên thế giới

Tỉ lệ tiền ĐTĐ khác nhau giữa các quần thể, nhóm dân tộc và giữa các nhóm tuổi trong quần thể [47]. Tại Úc, kết quả điều tra toàn quốc năm 2000 cho thấy tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người ≥ 25 tuổi là 16%. Ở Mỹ năm 2008, người trưởng thành > 20 tuổi có tỉ lệ tiền ĐTĐ sau điều chỉnh theo tuổi và giới tính là 35% [66].

Tỉ lệ IFG tại Hàn Quốc năm 2006 rất cao với ước tính 23,9% [85]. Tỉ lệ người bị IFG theo phân loại của WHO là 5% và xảy ra phổ biến ở nam so với nữ.

Tỉ lệ tiền ĐTĐ tăng nhanh theo thời gian. Theo kết quả của điều tra toàn quốc tại Trung Quốc, tỉ lệ IGT năm 1994 là 2,1%; năm 1997 là 4,8%; đến năm 2001 là 7,3% [79]. Trong khi IGT lại xảy ra ở nữ nhiều hơn ở nam theo thống kê của Hiệp hội ĐTĐ Quốc tế (International Diabetes Federation, IDF) năm 2015 [85]. Ước tính năm 2040, người bị IGT sẽ tăng lên 482 triệu (chiếm 7,8% người trưởng thành). Tỉ lệ IGT ở các vùng trên thế giới cũng không đồng nhất (Hình 1.6) [85].



Hình 1.6. Tỉ lệ IGT trên toàn thế giới năm 2015 [85]

Theo ước tính của IDF năm 2015, tỉ lệ IGT cao nhất ở Bắc Mỹ (15%) và vùng Caribbean (13,9%), trong khi ở châu Âu lại có tỉ lệ thấp nhất (4,8%). Mười quốc gia có số người bị IGT cao nhất gồm: Ấn Độ (36,5 triệu người), Mỹ (35,8 triệu người), Indonexia (29,0 triệu người), Trung Quốc (26,7 triệu người), Nhật Bản (11,9 triệu người), Brazil (11,0 triệu người), Mexico (10,7 triệu người), Pakistan (7,9 triệu người), Nigeria (6,3 triệu người), Hàn Quốc (5,2 triệu người) [85].

1.2.2. Tại Việt Nam

Việt Nam không phải là quốc gia có tỉ lệ ĐTĐ cao nhất thế giới, nhưng là quốc gia có bệnh ĐTĐ phát triển nhanh đi kèm theo đó là sự gia tăng nhanh chóng tỉ lệ người tiền ĐTĐ. Tỉ lệ người tiền ĐTĐ cao hơn nhiều so với tỉ lệ người mắc bệnh ĐTĐ và tăng dần theo năm. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu chỉ quan tâm đến tình trạng IGT mà ít quan tâm đến tình trạng IFG.

Nghiên cứu tiến hành tại 4 thành phố lớn là: Hà Nội, Hải Phòng, Đà Nẵng và thành phố Hồ Chí Minh trên những người từ 30 - 64 tuổi năm 2001 của Bệnh viện Nội tiết Trung ương cho thấy: tỉ lệ IGT là 5,1% [4], đến năm 2006, tỉ lệ IGT trên cả nước đã lên tới 7,3% năm 2006 [6]. Theo điều tra toàn quốc năm 2012 trên đối tượng từ 30 - 64 tuổi tại 6 vùng sinh thái cho thấy tỉ lệ IGT là 13,7%. Trong đó, tỉ lệ IGT ở các khu vực tương ứng là: 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% [20].

Nghiên cứu của Thái Quang Hùng và cs năm 2011 tại Đắc Lắc năm 2010 cho thấy: tỉ lệ mắc ĐTĐ là 3,2%, trong khi tiền ĐTĐ là 12,4%. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở nữ cao hơn nam, có tương quan thuận với độ tuổi và tương quan nghịch với trình độ học vấn [16].

Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người thừa cân - béo phì còn cao hơn nhiều. Theo nghiên cứu của Phan Hướng Dương và cs năm 2012 nghiên cứu trên 1800 người thừa cân - béo phì tại Hải Phòng cho thấy: tỉ lệ ĐTĐ là 5,2%, tỉ lệ tiền ĐTĐ là 26,8% [13].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Cúc và cs năm 2008 tại thành phố Đà Nẵng cho thấy: tỉ lệ IFG và IGT tương ứng là 3,7% và 15%. Nghiên cứu cho thấy, không có sự khác biệt về tỉ lệ IFG giữa nam và nữ; nhưng tỉ lệ IGT ở nữ (17,11%) cao hơn nhiều so với ở nam (10,66%) với $P < 0,05$ [9] .

Theo nghiên cứu của Đỗ Thị Ngọc Diệp và cs năm 2012 khảo sát ở các đối tượng 30 - 69 tuổi tại thành phố Hồ Chí Minh cho thấy trong 8 năm (2001 - 2008) tỉ lệ IFG tăng hơn 3 lần từ 5,5% - 16,4% [11].

Nghiên cứu của Doãn Thị Tường Vi năm 2011 trên 2500 bệnh nhân đến khám sức khỏe tại bệnh viện 19-8 cho thấy: tỉ lệ IFG là 12,4%, trong đó tỉ lệ IFG ở nam (14,8%) cao hơn ở nữ (6,6%) với $P < 0,001$ [22]. Tỉ lệ IFG là tương đối cao và có thể tăng nhanh trong thời gian tới nếu không có biện pháp tuyên truyền và phòng tránh phù hợp.

1.3. Mối liên quan của yếu tố môi trường và gen di truyền với tiền đái tháo đường

1.3.1. Mối liên quan của yếu tố môi trường với tiền đái tháo đường

1.3.1.1. Yếu tố dinh dưỡng

Ngày nay, với sự phát triển nhanh chóng về kinh tế - xã hội đồng thời với sự thay đổi chế độ và thói quen ăn uống đã tác động đáng kể đến nguy cơ tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2. Chế độ ăn nhiều acid béo bão hòa có liên quan tới tăng hàm lượng insulin khi đói và giảm độ nhạy cảm insulin. Trong khi đó, chế độ ăn nhiều acid béo chưa no có nguồn gốc thực vật giúp cải thiện tình trạng kháng insulin, giảm lượng FPG, glucose 2 giờ sau ăn [82].

Những thực phẩm có chỉ số đường huyết cao (> 70) làm tăng cảm giác đói, ăn nhiều dẫn đến tăng cân, rối loạn lipid máu, tăng glucose huyết, tăng nồng độ insulin [18]. Ngoài ra, các chất này làm tăng chuyển hóa lipid trong gan, giải phóng nhiều acid béo tự do dẫn đến kháng insulin [131]. Thực phẩm nhiều chất xơ có chỉ số đường huyết thấp giúp kiểm soát lượng glucose trong máu sau khi ăn, đồng thời còn chứa các chất dinh dưỡng khác như magie và crom giúp điều hòa glucose huyết trong cơ thể [18].

Thời gian ăn uống thất thường hoặc bỏ bữa ăn sáng, chất lượng bữa ăn sáng được báo cáo có liên quan với tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 thông qua điều hòa sự thèm ăn, nồng độ glucose huyết và nồng độ insulin lúc đói [126].

Rượu và thuốc lá ảnh hưởng trực tiếp đến chuyển hóa glucose qua tác động đến bài tiết insulin và độ nhạy cảm insulin [94]. Tác động của uống rượu đến tiền ĐTĐ do liên quan đến thừa năng lượng, gây viêm tuyến tụy, rối loạn cân bằng trao đổi cacbonhydrate và glucose, suy giảm chức năng của gan [53]. Một số nghiên cứu đã báo cáo uống rượu nhiều làm tăng nguy cơ, tuy nhiên, uống rượu mức độ ít lại làm giảm nguy cơ tiền ĐTĐ và ĐTĐ [48], [96].

1.3.1.2. Hoạt động thể lực

Hoạt động thể lực đóng vai trò quan trọng trong phòng và chống tiền ĐTĐ và ĐTĐ. Hoạt động thể lực thường xuyên có tác dụng cải thiện chức năng nội mô, kích thích quá trình oxy hóa lipid, kích thích hoạt động của enzyme, tăng tính nhạy cảm insulin của gan, cơ xương và mô mỡ [118].

Các nghiên cứu đã báo cáo hoạt động thể lực giúp duy trì sự cân bằng giữa phản ứng viêm và kháng viêm, cải thiện mức độ nhạy cảm insulin của tế bào [26]. Ngoài ra, nghiên cứu trên động vật cho thấy: hoạt động thể lực giúp cơ thể tiết ra hormone irisin. Irisin là nội tiết tố do tế bào cơ tiết ra khi vận động, kích thích chức năng sinh nhiệt trong mô mỡ, tăng cường "nâu hóa" mô mỡ trắng, giúp làm tăng tổng số năng lượng tiêu thụ [17].

1.3.1.3. Béo phì, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu

❖ Béo phì

Tại Việt Nam, cùng với quá trình đô thị hoá, tỉ lệ thừa cân và béo phì tăng lên nhanh chóng. Theo nghiên cứu của Lê Thị Hợp và cs năm 2008 trên các đối tượng 25 - 64 tuổi cho thấy: tỉ lệ béo phì toàn quốc là 16,3% [15].

Béo phì được coi là "yếu tố đương nhiên" tiến tới kháng insulin, tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2. Béo phì, đặc biệt là béo phì trung tâm làm xuất hiện nhiều mảng lipid che lấp các thụ thể tiếp nhận insulin ở tế bào đích, dẫn đến cơ quan đích (chủ yếu là mô mỡ và mô cơ) giảm nhạy cảm với insulin. Do đó, glucose từ máu không thể thâm nhập vào cơ quan đích, làm cho glucose huyết tăng, gây tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 [6]. Thêm vào đó, các tế bào β tuyến tụy khi dư thừa lipid sẽ dẫn đến bị nhiễm độc, gây chết tế bào.

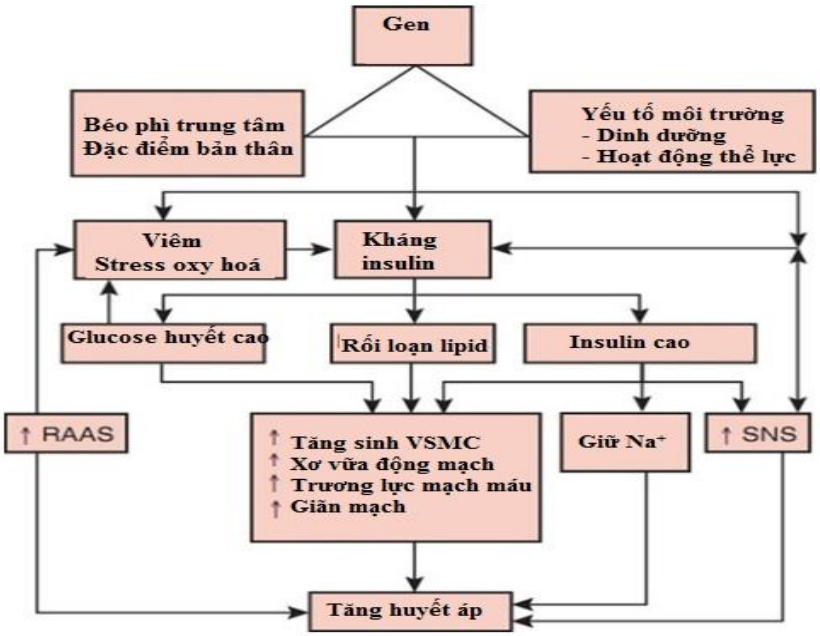
❖ *Tăng huyết áp*

Nghiên cứu trên người Trung Quốc chỉ ra mối liên quan của huyết áp tối đa tăng (tính 10 mmHg/đơn vị) với tiền ĐTĐ qua tỉ số nguy cơ (odd ratio, OR) = 1,12 và khoảng tin cậy (95% confidence interals, 95% CI) = 1,1 - 1,2 [153]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Cúc và cs năm 2008 cho thấy: tỉ lệ mắc IGT ở nhóm tăng huyết áp là hơn 20% trong khi đó nhóm huyết áp bình thường có tỉ lệ mắc IGT là 13,7% [9].

❖ *Rối loạn lipid máu*

Rối loạn lipid máu là tình trạng tăng cholesterol tổng số, triglyceride, lipoprotein tỷ trọng thấp kết hợp với cholesterol (Low density lipoprotein - cholesterol, LDL-C) hoặc giảm lipoprotein tỷ trọng cao kết hợp với cholesterol (High density lipoprotein - cholesterol, HDL-C) làm gia tăng quá trình xơ vữa động mạch. Theo nghiên cứu của Yang và cs năm 2010, tiền ĐTĐ có mối liên quan với triglyceride cao (OR = 1,2; 95% CI = 1,2 - 1,3) [153].

Bệnh tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và tiền ĐTĐ có tác động qua lại lẫn nhau. Các bệnh này thường xảy ra cùng nhau và có các yếu tố nguy cơ bị bệnh chung bao gồm béo phì, hoạt động thể lực, chế độ và thói quen ăn uống và gen di truyền [42], [158] (Hình 1.7).



Hình 1.7. Mối liên quan của béo phì, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu với tiền ĐTĐ [42]

RAAS: hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, SNS: hệ thống thần kinh giao cảm.
VSMC: tế bào cơ tim.

Các yếu tố này làm tăng quá trình viêm, dẫn đến kháng insulin, glucose huyết cao, rối loạn lipid máu. Glucose huyết cao làm tăng quá trình xơ vữa động mạch, tăng trương lực máu đặc biệt ở thận, tăng dãn mạch, dẫn đến làm tăng huyết áp. Kháng insulin trong giai đoạn tiền ĐTĐ kích thích các tế bào tăng cường tiết insulin, dẫn đến nồng độ insulin trong máu tăng cao nên Na^+ bị giữ lại trong máu, cuối cùng dẫn đến tăng huyết áp. Đồng thời, tăng huyết áp làm tăng hệ thống renin-angiotensinaldosterone (RAAS) đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh mạch máu, dẫn đến gia tăng tình trạng viêm. Thêm vào đó, tăng huyết áp làm giảm tiết insulin của tuyến tuy, dẫn đến glucose huyết tăng cao [42].

1.3.1.4. Đặc điểm khác

❖ *Tuổi*

Nguy cơ mắc rối loạn chuyển hóa đường tăng dần theo tuổi, đặc biệt sau tuổi 40 [12]. Quá trình lão hoá của cơ thể tăng dần theo tuổi có thể là nguyên nhân quan trọng dẫn đến rối loạn giải phóng insulin hoặc đề kháng với insulin. Thêm vào đó,

khi tuổi tăng dần, cơ yếu dần và giảm khả năng vận động thể lực, mất dần khối lượng cơ. Những thay đổi này làm giảm năng lượng tiêu hao, tăng khối lượng cơ thể, tăng cường tích lũy mỡ vùng bụng, gây tình trạng đề kháng insulin [85].

❖ *Nơi sống*

Nơi sống (thành thị, nông thôn, miền núi) mang nhiều đặc trưng liên quan đến điều kiện kinh tế - xã hội, môi trường sống, lối sống. Tỉ lệ mắc tiền ĐTĐ ở thành thị cao hơn 2 lần so với nông thôn được báo cáo ở hầu hết các nước trên thế giới đặc biệt là các nước đang phát triển. Đô thị hóa liên quan với sự thay đổi lối sống như ít hoạt động thể lực, dinh dưỡng không hợp lí dẫn đến béo phì và tăng kháng insulin dẫn đến tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 [92].

❖ *Tiền sử gia đình mắc đái tháo đường*

Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ được xác định khi gia đình có bố, mẹ hoặc anh chị em ruột trong gia đình mắc ĐTĐ. Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ là một yếu tố quan trọng trong dự đoán nguy cơ mắc tiền ĐTĐ. Điều này thể hiện vai trò của yếu tố di truyền đối với nguy cơ mắc bệnh [27], [139].

Trong nghiên cứu của Hiding tại năm 2006 ở Thụy Điển, những người có tiền sử gia đình mắc ĐTĐ có nguy cơ mắc tiền ĐTĐ tăng 1,5 lần so với người không có tiền sử gia đình mắc ĐTĐ [78]. Wagner và cs năm 2013 cũng xác định có mối liên quan của tiền sử gia đình mắc ĐTĐ với tiền ĐTĐ ở người Đức sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới tính (OR = 1,26; 95% CI = 1,1 - 1,4) [139].

❖ *Đặc điểm chủng tộc*

Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở các chủng tộc là khác nhau. Trên toàn thế giới năm 2011, tỉ lệ IGT cao nhất ở Bắc Mỹ và Caribbean là 10,7%; giảm dần ở Châu Phi, Châu Âu và Trung Đông/Bắc Phi, Nam/Trung Mỹ, Tây Thái Bình Dương và Đông Nam Á tương ứng là 9,7%, 8,6%, 7,6%, 5,4%, 5,4% và 3% [129]. Sự khác biệt về thành phần cơ thể đặc biệt là khối lượng và thể tích mô mỡ nội tạng, sinh lí về dung nạp glucose, nồng độ insulin và đặc biệt là tỉ lệ của các gen gây bệnh đã dẫn đến sự khác nhau này [100].

❖ *Sự phát triển của thai nhi*

Các nghiên cứu mối liên quan của giai đoạn bào thai đã đưa ra giả thuyết "kiểu hình tiết kiệm" [74]. Suy dinh dưỡng bào thai trong tử cung sẽ dẫn đến "kiểu hình kháng insulin" làm giảm việc sử dụng glucose, dẫn đến tăng glucose huyết trong máu. Các thay đổi sinh lí này được duy trì bền vững trong cơ thể.

"Kiểu hình tiết kiệm" phù hợp với "cuộc sống tiết kiệm". Tuy nhiên, sau khi sinh và trưởng thành, nếu cơ thể được cung cấp dư thừa chất dinh dưỡng, cùng với ít hoạt động nên cơ thể không thích nghi được và xuất hiện các rối loạn trong đó có tiền ĐTĐ [74]. Do đó, để phòng tránh tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 cần cải thiện dinh dưỡng bà mẹ đặc biệt trong thời kì mang thai.

❖ *Bệnh đái tháo đường thai kỳ*

Nguy cơ tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 gia tăng ở người mẹ mang thai bị bệnh ĐTĐ thai kỳ. Đồng thời, đứa trẻ khi sinh ra nặng > 4,1 kg cũng gia tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ và bệnh ĐTĐ týp 2.

❖ *Thuốc và ô nhiễm môi trường*

Một số nghiên cứu báo cáo thuốc cũng ảnh hưởng đến chuyển hoá glucose và làm tăng nguy cơ ĐTĐ [79]. Việc sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao làm gia tăng tình trạng kháng insulin và suy giảm chức năng tế bào β, thuốc thần kinh cũng có tác dụng tăng glucose huyết. Các liệu pháp điều trị retrovirus hoạt tính cao làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong của bệnh nhân nhiễm HIV, tuy nhiên lại ức chế hoạt động của enzyme protease có liên quan đến kháng insulin, trao đổi glucose, rối loạn lipid máu và gia tăng nguy cơ ĐTĐ [79].

Bên cạnh đó, ô nhiễm môi trường như nồng độ Clo trong môi trường cao và chất chống cháy có chứa Brom cũng liên quan với ĐTĐ cũng như với hội chứng chuyển hoá. Nghiên cứu báo cáo các chất độc môi trường có thể tích tụ trong mô mỡ và gây rối loạn nội tiết, rối loạn điều hoà trao đổi glucose [79].

Ngoài ra một số nghiên cứu còn báo cáo ảnh hưởng của trình độ học vấn và mức thu nhập với tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 [27], [153].

1.3.2. Mối liên quan của gen di truyền với tiền đái tháo đường

1.3.2.1. Lược sử nghiên cứu

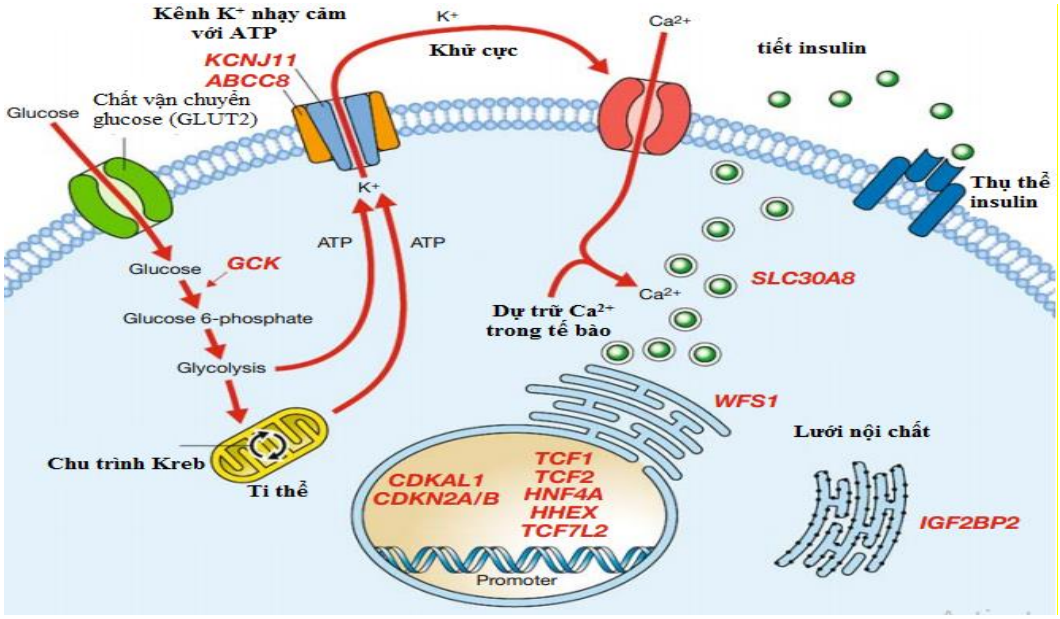
Tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 là bệnh đa gen, trong đó, nhiều gen tương tác với nhau ảnh hưởng đến nguy cơ gây bệnh. Hiểu được ảnh hưởng và cơ chế tác động của gen đối với tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 sẽ giúp phòng tránh bệnh và tìm ra các phương pháp điều trị mới phù hợp với từng cá nhân, đem lại hiệu quả kinh tế cao.

Trước đây, các phương pháp được sử dụng để xác định mối liên quan giữa gen và bệnh ĐTĐ là phân tích liên kết (linkage analysis) và phương pháp tiếp cận gen ứng cử viên (candidate gene study). Tuy nhiên, phương pháp phân tích liên kết dựa trên các đoạn acid deoxyribonucleotide (ADN) chỉ hữu ích trong việc xác định các biến thể di truyền đơn gen có mối liên quan cao với ĐTĐ như ĐTĐ khởi phát sớm ở người trưởng thành (gồm *HNF4A, GCK, TCF1, PDX1, TCF2, NEUROD1),* hạn chế trong việc phát hiện các biến thể di truyền có mối liên quan nhỏ tới bệnh. Phương pháp tiếp cận gen ứng cử viên có thể phát hiện biến thể di truyền có mối liên quan thấp (như *PPARG* và *KCNJ11*) dựa trên tính hợp lý sinh học và hoạt động chức năng của gen [34].

Nhờ vào việc hoàn thành giải mã bộ gen người, phương pháp mới trong phát hiện mối liên quan trong toàn bộ gen với ĐTĐ đã được thực hiện. Hiện nay, hầu hết các nghiên cứu tập trung xác định mối liên quan thông qua nghiên cứu GWAs và nghiên cứu về epigenetic (ngoại di truyền).

Nghiên cứu GWAs giúp xác định các biến thể di truyền có mối liên quan thấp với bệnh. Nghiên cứu đầu tiên được tiến hành trên quần thể người Pháp năm 2007 với việc phân tích 392.935 SNP đã phát hiện ra mối liên quan của các SNP trên gen *LOC387761, EXT2, SLC30A8, HHEX* và *TCF7L2* với ĐTĐ týp 2 [125]. SNP là biến thể nucleotide đơn trong chuỗi ADN của bộ gen, khác nhau giữa các thành viên cùng loài hoặc một cặp nhiễm sắc thể trong một cá thể. Các biến thể này rất phổ biến, cứ khoảng 300 cặp base thì có 1 SNP xảy ra và thường gồm 2 alen trong tự nhiên [114]. Tuy nhiên, rất ít các nghiên cứu về mối liên quan của SNP trên gen với tiền ĐTĐ được thực hiện trong so sánh với nghiên cứu về mối liên quan của SNP với ĐTĐ týp 2 mặc dù cơ chế sinh bệnh của tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 là tương

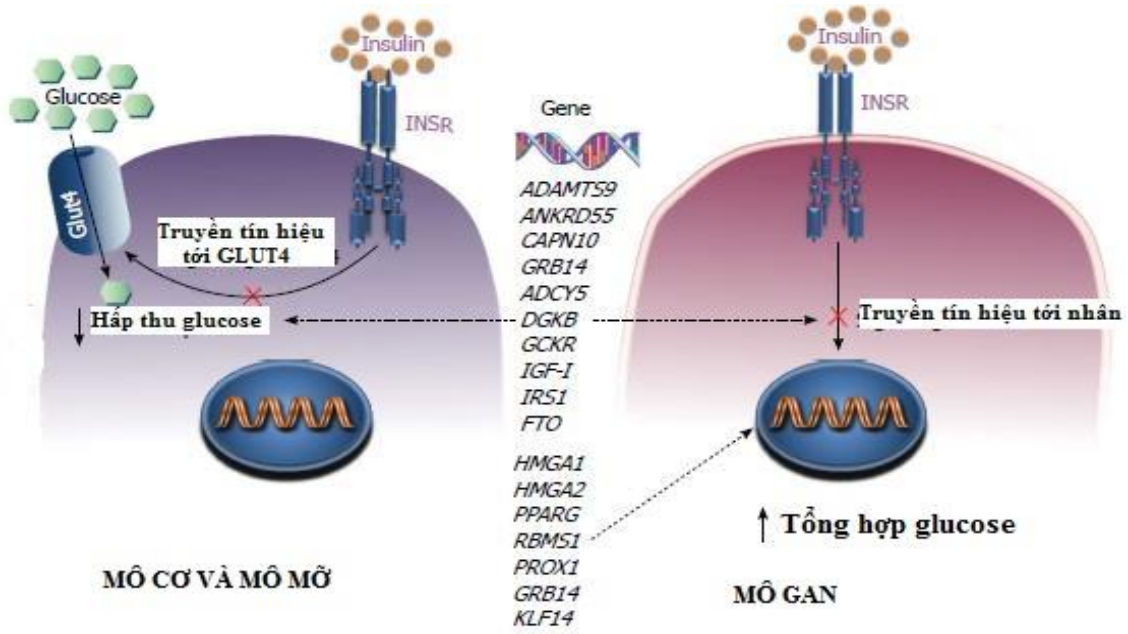
đối giống nhau. Theo thống kê của Prasad năm 2015, tổng hợp nghiên cứu của GWAs có 153 gen liên quan đến ĐTĐ týp 2 cũng như các tính trạng liên quan đến glucose hoặc insulin [111]. Một số gen được xác định có liên quan đến ĐTĐ týp 2 hoặc tiền ĐTĐ và glucose huyết được trình bày ở Phụ lục 1. Trong đó, phần lớn các gen được phát hiện ảnh hưởng đến nguy cơ tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 thông qua mối liên quan với suy giảm tiết insulin (Hình 1.8) [57].



Hình 1.8. Cơ chế tác động của các gen liên quan đến tiết insulin trong tế bào β tuyến tuỵ [57]

Các gen này ảnh hưởng đến tổng hợp insulin ở lưới nội chất trong tế bào β tuyến tuỵ, kích thích tế bào tiết insulin thông qua khử cực màng tế bào dưới tác động của glucose. Một số gen liên quan đến rối loạn chức năng tế bào β như: *KCNJ11, ABCC8, SLC30A8, WFS1, GCK, IGF2BF2, TCF7L2* và *CDKN2A* [57].

Rất ít các gen liên quan đến kháng insulin được nghiên cứu (Hình 1.9) [38]. Cơ chế tác động của các gen này đến kháng insulin thông qua mã hoá thụ thể tiếp nhận insulin trên màng tế bào. Trong các mô mỡ và mô cơ, gen tác động đến quá trình truyền tín hiệu từ thụ thể tiếp nhận insulin đến chất vận chuyển glucose và trong mô gan, ức chế quá trình truyền tín hiệu đến gan, gây tăng cường tổng hợp glucose. Các gen liên quan đến kháng insulin như: *INSR, GKRP, IGF-1, FTO, KLF14* và *PPARG*.



Hình 1.9. Cơ chế tác động của các gen liên quan đến kháng insulin [38]

Mặc dù, cơ chế sinh hóa và các quá trình sinh lí của các gen dẫn tới tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 vẫn chưa rõ ràng, nhưng việc nghiên cứu mối liên quan của gen với tiền ĐTĐ là rất cần thiết để phòng và điều trị bệnh. Trong các gen báo cáo có liên quan đến tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2, nghiên cứu này lựa chọn các gen được báo cáo từ nghiên cứu GWAs có liên quan mạnh đến tiền ĐTĐ hoặc ĐTĐ týp 2 [45], [99], có liên quan mạnh ở quần thể người châu Á [43], tỉ lệ alen nguy cơ cao và hiểu biết về chức năng của gen*: FTO, TCF7L2, CDKN2A* và *KCNJ11*.

1.3.2.2. Mối liên quan của gen FTO, TCF7L2, CDKN2A và KCNJ11 với tiền đái tháo đường

❖ *Gen FTO*

Gen *FTO* lần đầu tiên được phát hiện năm 1999 có liên quan đến bệnh béo phì. Một số nghiên cứu ban đầu báo cáo sự liên quan của gen *FTO* với ĐTĐ thông qua chỉ số khối cơ thể (body mass index, BMI) [59]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Trần Quang Bình và cs năm 2013 trên quần thể người Việt Nam nhận thấy ảnh hưởng của gen *FTO* đối với bệnh ĐTĐ týp 2 không phụ thuộc BMI [35]. Ở người, gen *FTO* nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể số 16, tại vị trí 16q12.2, gồm 9 exon

với kích thước 410 kp [161]. Hầu hết các SNP trên gen *FTO* đã được phát hiện đều nằm ở vùng intron 1. Đây là vùng intron lớn nhất của gen và có độ bảo thủ lớn giữa các loài [161].

Cho tới nay, chức năng sinh lí của gen *FTO* và vai trò trong kiểm soát cân bằng năng lượng vẫn chưa được hiểu hoàn toàn. Tuy nhiên, từ các dữ liệu tin sinh học và các nghiên cứu hóa sinh trong điều kiện *in vitro* cho thấy *FTO* có khả năng liên quan tới demethyl hóa ở sợi đơn ADN và sợi đơn acid ribonucleotide (ARN) [64]. Các nghiên cứu ở nhiều dân tộc trên thế giới đã phát hiện ra mối liên quan của gen *FTO* đối với bệnh béo phì, tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2. Sau công bố đầu tiên của Frayling và Dina năm 2007 [59], các nghiên cứu ở cộng đồng người châu Âu [77] đã chứng tỏ ảnh hưởng của gen *FTO* đối với bệnh ĐTĐ. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Trần Quang Bình và cs trên người ĐTĐ týp 2 cũng nhận thấy mối liên quan với rs9939609 gen *FTO* với mỗi alen A làm tăng nguy cơ 1,8 - 1,92 lần (95% CI = 1,09 - 3,19) [35].

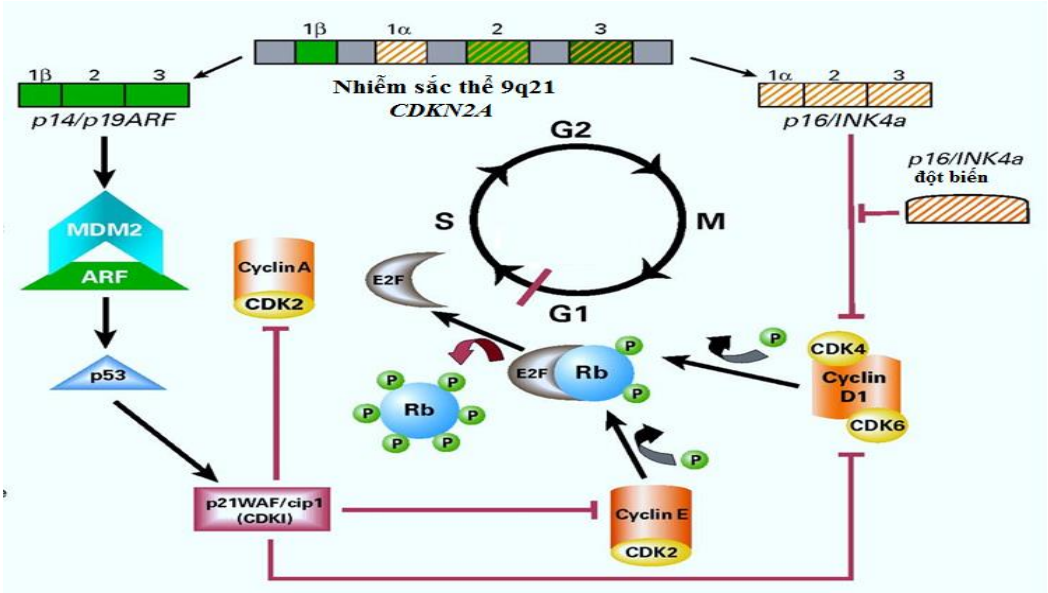
❖ *Gen TCF7L2*

Gen *TCF7L2* nằm trên NST số 10 tại vị trí 25.2 - 25.3, với kích thước 217.429 base [161]. Cấu trúc của gen *TCF7L2* gồm 17 exon, nhưng sự ghép nối của các exon trong gen *TCF7L2* rất phức tạp tạo ra các đồng dạng protein khác nhau [75]. Gen *TCF7L2* thuộc họ các nhân tố phiên mã TCF/LEF (transcription factors/lymphoid enhancer factor) ảnh hưởng đến con đường tín hiện Wnt/β-catenin. Con đường này tác động tới các gen trong nhân tham gia vào quá trình tăng sinh, biệt hóa, truyền tin và di cư của tế bào. Đặc biệt, con đường Wnt/β-catenin có vai trò quan trọng trong tăng sinh tế bào β, bài tiết insulin và ảnh hưởng tổng hợp GLP-1 trong tế bào đường ruột [156].

Protein của gen *TCF7L2* đóng vai trò quan trọng trong điều hòa glucose máu. Trong các SNP của gen *TCF7L2*, rs7903146 được nghiên cứu có liên quan mạnh nhất đến ĐTĐ týp 2 ở quần thể người châu Âu [69], [120] và châu Á [143].

❖ *Gen CDKN2A*

Gen *CDKN2A* nằm trên cánh ngắn của NST số 9 tại vị trí 21.1, với kích thước 26.739 kb [161]. Cấu trúc của *CDKN2A* gồm 3 exon (exon 1α, exon 1β, exon 2, exon 3) và 3 intron. Trong đó, sự ghép nối của exon 1α, exon 2, exon 3 tạo ra protein $P16^{INK4}$ và sự ghép nối của exon 1β, exon 2, exon 3 tạo ra protein $P14^{ARF}$. Về chức năng, $P16^{INK4A}$ là chất ức chế khối u ảnh hưởng đến tuyến tụy tăng sinh tế bào β và $P14^{ARF}$ ảnh hưởng tới chu kì nhân đôi của tế bào thông qua p53 (Hình 1.10) [32].

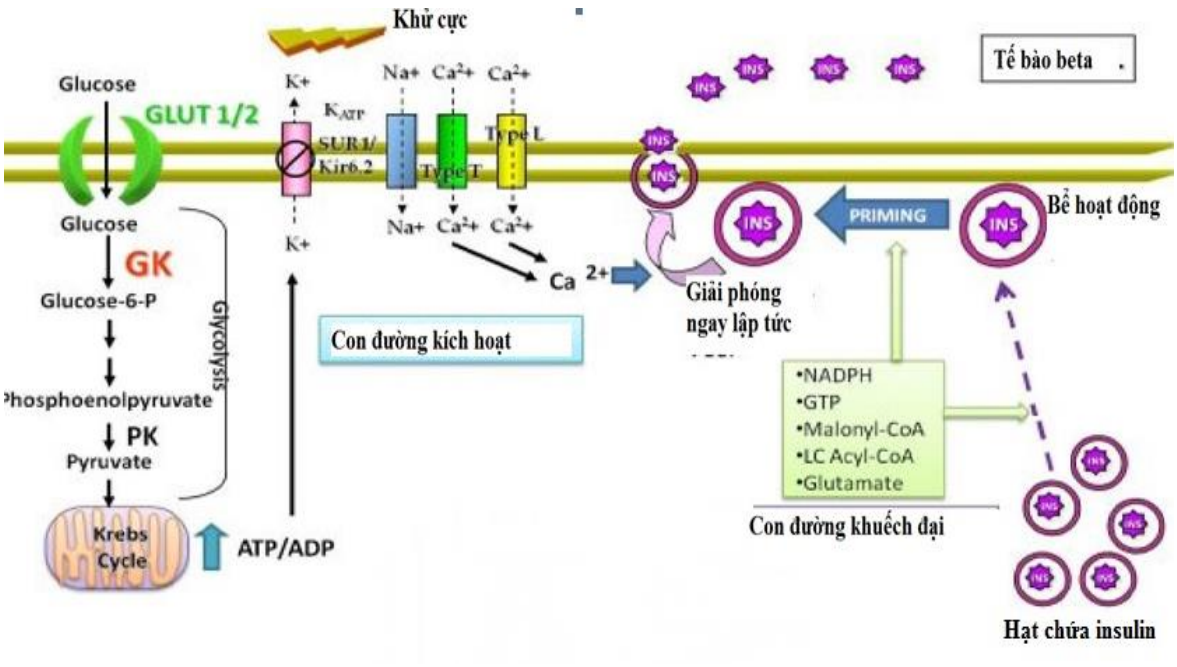


Hình 1.10. Cơ chế tác động của gen *CDKN2A* với chu kì nhân đôi của tế bào [32]

Gen *CDKN2A* hoạt động trong các tế bào mô mỡ và đảo tụy. Do đó, nhiều nghiên cứu báo cáo gen *CDKN2A* liên quan với ĐTĐ týp 2 thông qua giảm khối lượng tế bào β, suy giảm tiết insulin và ung thư tuyến tụy [32]. Harinck và cs năm 2012 xác định đột biến trên gen *CDKN2A* ở 6/28 người (chiếm 21%) trong các gia đình mắc bệnh ung thư tuyến tụy [76].

❖ *Gen KCNJ11*

Gen *KCNJ11* nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể 11 ở vị trí 15.1 từ cặp base 17.364.823 đến cặp base 17.389.330 [161]. Protein Kir2 của gen *KCNJ11* tham gia vào thành phần cấu tạo của kênh K_{ATP}. Kênh K_{ATP} có vai trò quan trọng trong việc bài tiết insulin của tế bào β tuyến tuỵ (Hình 1.11).



Hình 1.11. Cơ chế điều hòa tiết insulin của kênh K_{ATP}

(http://imgarcade.com/1/glucose-metabolism-cell/)

Khi nồng độ glucose huyết thấp, sự phân hủy glucose ở tế bào β giảm và tỉ lệ ATP/ADP thấp làm kênh K_{ATP} tại màng tế bào β mở, cho phép ion K^+ qua màng tế bào tự do trong khi ion Na^+ thì không qua màng. Màng tế bào mang điện tích âm kích thích kênh Canxi ở màng tế bào đóng, insulin không được bài tiết từ tế bào β. Ngược lại, khi nồng độ glucose trong máu cao sẽ làm đóng kênh K_{ATP} và mở kênh Canxi, ion Ca^{2+} tràn vào trong tế bào và kích thích bài tiết insulin từ những túi dự trữ trong tế bào β tuyến tuỵ [43].

Gen *KCNJ11* bị đột biến làm bất hoạt chức năng của kênh K_{ATP}, gây ra tăng tiết insulin ở giai đoạn đầu (0 - 30 phút) sau khi dung nạp glucose [57]. Nhiều biến thể trên gen làm tăng nguy cơ mắc các bệnh ĐTĐ ở người như: ĐTĐ sơ sinh vĩnh viễn, ĐTĐ sơ sinh tạm thời, ĐTĐ khởi phát sớm ở người trẻ và ĐTĐ týp 2.

1.3.3. Mối liên quan kết hợp của yếu tố môi trường và gen di truyền với tiền đái tháo đường

Tương tác giữa các yếu tố môi trường, đa hình gen hay đa hình gen và môi trường ảnh hưởng khác nhau đến nguy cơ mắc tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 ở các quần thể, nhóm dân tộc.

Phần lớn các nghiên cứu chỉ xác định mối liên quan của từng yếu tố riêng rẽ với tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 mà chưa phân tích tác động tổng hợp của các yếu tố với bệnh, đặc biệt mối tương tác của các SNP trên gen.

Nhiều mô hình được đưa ra để dự đoán nguy cơ ĐTĐ từ các yếu tố môi trường và đa hình gen. Trong đó, điểm nguy cơ ĐTĐ ở người Phần Lan (Finnish diabetes risk score, FINDRISC) được sử dụng phổ biến để dự đoán ĐTĐ týp 2 ở quần thể người châu Âu mà không cần sử dụng các xét nghiệm. Công cụ này sử dụng các đặc điểm lâm sàng để đánh giá như: tuổi, BMI, chu vi vòng eo, hoạt động thể lực, tiêu thụ trái cây và rau trong khẩu phần ăn, sử dụng thuốc hạ huyết áp, tiền sử glucose huyết cao, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ [87]. Tuy nhiên, điểm nguy cơ này không được áp dụng phổ biến ở các quần thể và dân tộc, đặc biệt ở người châu Á do sự khác biệt về mối liên quan của các yếu tố trên với ĐTĐ týp 2 [119].

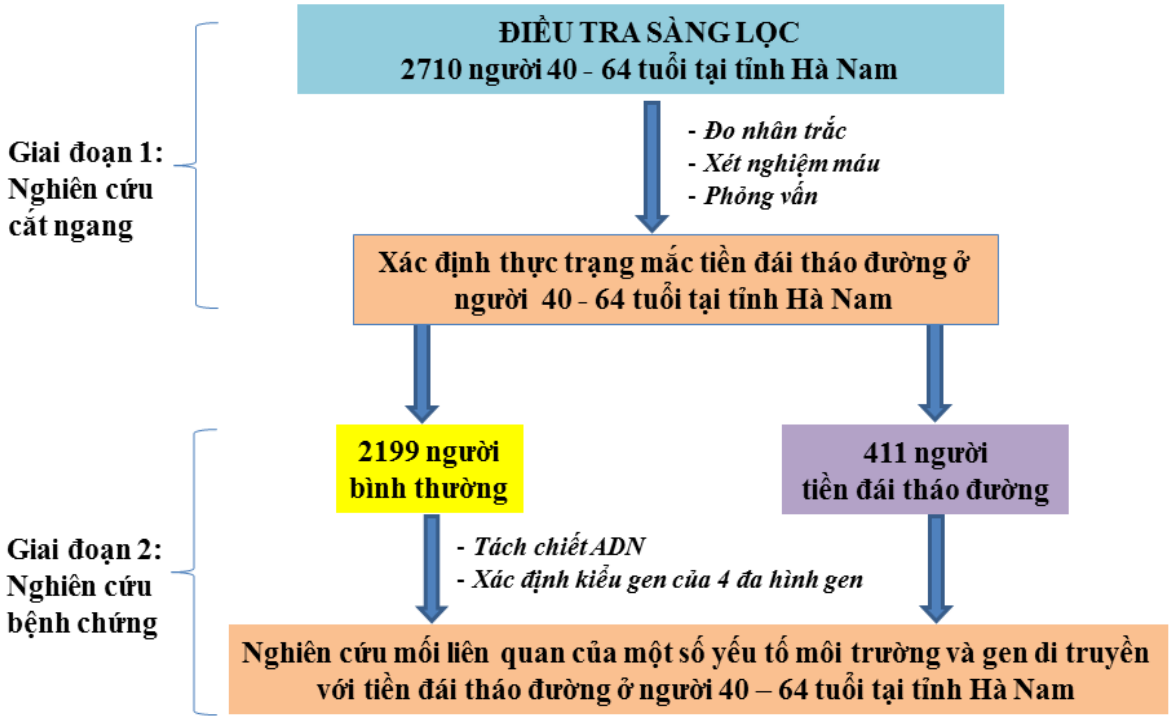
Mặc dù có nhiều khó khăn nhưng nghiên cứu tương tác đa hình gen và môi trường là rất cần thiết trong nghiên cứu Y sinh học. Nghiên cứu cho thấy: những người sử dụng thuốc an thần mà mang kiểu gen TT tại rs7903146 gen *TCF7L2* có 80% nguy cơ tiến triển ĐTĐ. Do đó, sự thay đổi lối sống, giảm sử dụng thuốc có thể làm giảm nguy cơ ĐTĐ gây ra bởi biến thể này [58]. Như vậy, thông tin về di truyền có thể giúp: (1) người có nguy cơ cao thay đổi hành vi của mình để ngăn chặn tiến triển bệnh; (2) tối ưu hóa các điều trị trong y học; (3) giảm các tác dụng phụ không đáng có của sự can thiệp; (4) xác định hoạt động của gen thông qua tương tác với môi trường; (5) cải thiện hiệu quả và chi phí chăm sóc sức khỏe.

Bên cạnh đó, các nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò của epigenetics trong các tương tác phức tạp giữa gen - môi trường. Epigenetics được mô tả như những thay đổi trong chức năng của gen xảy ra mà không có một sự thay đổi trong trình tự nucleotide [36] và có thể bị ảnh hưởng bởi môi trường. Epigenetics bao gồm methyl hóa ADN, thay đổi histone và microARN. Chúng có thể giúp giải thích tại sao các tế bào có ADN giống hệt nhau có thể biệt hóa thành các loại tế bào khác nhau với các kiểu hình khác nhau [36].

Chương 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Sơ đồ thiết kế và quá trình thực hiện nghiên cứu được thể hiện ở Hình 2.1.



Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế và thực hiện nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 2 giai đoạn:

- *Giai đoạn 1: Nghiên cứu cắt ngang.* Đây là giai đoạn điều tra sàng lọc ban đầu để xác định thực trạng tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

- *Giai đoạn 2: Nghiên cứu bệnh - chứng.* Các đối tượng nhóm tiền ĐTĐ và nhóm chứng có glucose huyết bình thường được lựa chọn từ nghiên cứu cắt ngang để phân tích và xác định các yếu tố nguy cơ từ môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng trong nghiên cứu cắt ngang

Tiêu chuẩn chọn: người trong khoảng 40 - 64 tuổi sinh sống tại 30 xã, phường, thị trấn tại tỉnh Hà Nam.

Tiêu chuẩn loại trừ: người mắc các bệnh cấp tính, mạn tính như: lao, nhiễm HIV/AIDS, sử dụng thuốc làm tăng glucose huyết, phụ nữ đang mang thai, người có vấn đề về thần kinh, dị tật bẩm sinh và người không có khả năng trả lời câu hỏi.

2.2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng trong nghiên cứu bệnh - chứng

Đối tượng trong nghiên cứu bệnh - chứng được lựa chọn dựa theo tiêu chuẩn phân loại glucose huyết của ADA năm 2003 [88] và tiêu chuẩn này đã được Bộ Y tế sử dụng năm 2014 [7] gồm (Bảng 2.1) :

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn phân loại nhóm tiền ĐTĐ và nhóm bình thường theo ADA năm 2003 [88]

Tiêu chuẩn	Bình thường	Tiền ĐTĐ		
		IFG	IGT	IFG-IGT
FPG (mmol/L)	< 5,6	5,6 - 6,9	< 5,6	5,6 - 6,9
Glucose 2 giờ (mmol/L)	< 7,8	< 7,8	7,8 - 11,0	7,8 - 11,0

- Nhóm tiền ĐTĐ là những người có nồng độ FPG trong khoảng 5,6 - 6,9 mmol/L và/hoặc glucose huyết 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT trong khoảng 7,8 - 11,0 mmol/L. Trong đó, các loại tiền ĐTĐ gồm IFG, IGT và kết hợp IFG-IGT được phân loại:

IFG được xác định khi FPG trong khoảng 5,6 - 6,9 mmol/L và glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT < 7,8 mmol/L.

IGT được chẩn đoán với FPG < 5,6 mmol/L và glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT trong khoảng 7,8 - 11,0 mmol/L.

Kết hợp IFG-IGT được xác định khi FPG trong khoảng 5,6 - 6,9 mmol/L và glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT trong khoảng 7,8 - 11,0 mmol/L.

- Nhóm chứng là những người có glucose huyết bình thường được xác định khi FPG < 5,6 mmol/L và glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT < 7,8 mmol/L.

2.3. Cỡ mẫu cho nghiên cứu

2.3.1. Cỡ mẫu cho nghiên cứu cắt ngang

Cỡ mẫu cho nghiên cứu cắt ngang được tính theo công thức [8]:

$$N = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times p \times (1-p)}{d^2} \times DE$$

Trong đó:

+ p: tỉ lệ tiền ĐTĐ ước tính ở người 40 - 64 tuổi, lấy bằng 14,5% [12].

+ d: sai số tối đa của ước lượng, lấy bằng 0,02 với độ tin cậy là 98%.

+ DE: hệ số thiết kế, lấy bằng 2.

+ $Z_{1-\alpha/2}$: hệ số tin cậy, lấy bằng 1,96 với $\alpha = 0,05$.

Thay vào công thức và tính thêm 10% không đáp ứng, cỡ mẫu ước tính cần tiến hành là 2620 người.

Đối tượng nghiên cứu lựa chọn ngẫu nhiên 30 trong số 116 xã, phường, thị trấn thuộc tỉnh Hà Nam. Từ danh sách các đối tượng thu thập tại mỗi xã, chọn ngẫu nhiên 100 đối tượng không có mối quan hệ họ hàng cho nghiên cứu. Để thu được số lượng đối tượng lớn nhất, các nhân viên y tế đã gặp từng người và giải thích mục đích của nghiên cứu, nhận thư đồng ý tham gia nghiên cứu và nhắc nhở các đối tượng về thời gian, địa điểm, yêu cầu của nghiên cứu. Tuy nhiên, đến ngày điều tra, vẫn có 290 người (9,7%) vắng mặt, loại trừ do tuổi < 40 hoặc > 64. Kết quả là có 2710 người trong 30 xã, phường và thị trấn thuộc tỉnh Hà Nam tham gia vào nghiên cứu.

2.3.2. Cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh - chứng

Cỡ mẫu nhóm chứng cho nghiên cứu bệnh - chứng [8]:

$$N = \frac{(1+r)^2 \times C}{r \times (\ln OR)^2 \times p \times (1-p)}$$

Trong đó:

+ OR: tỉ suất chênh mong muốn, lấy bằng 1,5.

+ p: tỉ lệ lưu hành của yếu tố nguy cơ trong quần thể nghiên cứu, ước tính là 0,2 (20%).

+ C: hằng số, lấy bằng 7,85 với các sai số thống kê $\alpha = 0,05$ và $\beta = 0,2$.

+ r: tỉ số cỡ mẫu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (1 : 5), lấy bằng 0,2.

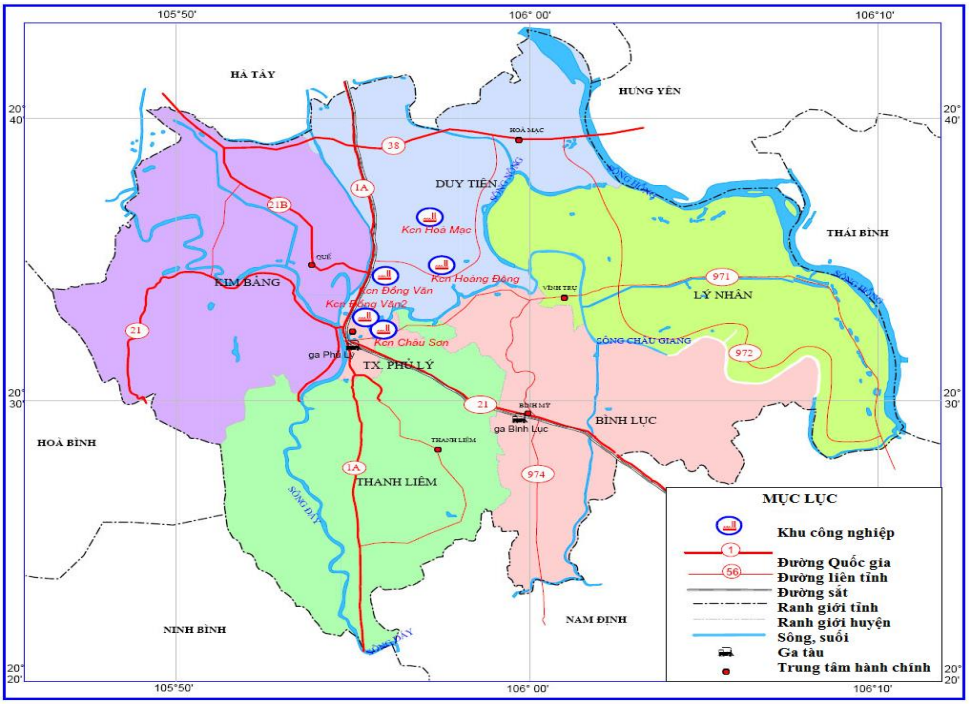
Thay vào công thức trên, nghiên cứu ước tính N = 2149 người.

Để tối ưu hóa quá trình phân tích với lực mẫu lớn nhất, nghiên cứu sử dụng tất cả các đối tượng có glucose huyết bình thường và đối tượng tiền ĐTĐ trong nghiên cứu cắt ngang với số lượng người trong nhóm chứng là 2199 người glucose huyết bình thường và nhóm bệnh là 411 người tiền ĐTĐ. Số lượng này đã đáp ứng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh - chứng.

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 7/2011 đến tháng 4/2016 gồm các giai đoạn sau:

- Từ tháng 7/2011 - tháng 12/2011: Nghiên cứu tiến hành tại tỉnh Hà Nam, Việt Nam (Hình 2.2) [160].



Hình 2.2. Bản đồ tỉnh Hà Nam

Tỉnh Hà Nam nằm ở phía Tây Nam của sông Hồng và cách thủ đô Hà Nội 50 km, với dân số khoảng 787.000 người theo số liệu của Tổng cục thống kê năm 2011 [162]. Tỉnh bao gồm thành phố Phủ Lý và 5 huyện (Bình Lục, Duy Tiên, Kim Bảng, Lý Nhân, Thanh Liêm) với 11 phường, 7 thị trấn và 98 xã.

Nghiên cứu tiến hành chọn ngẫu nhiên 30 phường, xã, thị trấn. Địa điểm thu thập thông tin gồm các xã: An Mỹ, Bạch Thượng, Bình Nghĩa, Chân Lý, Đại Cương, Đọi Sơn, Đồn Xá, Đồng Lý, Hòa Hậu, Hoàng Đông, Lam Hạ, Lê Hồ, Liêm Phong, Minh Khai, Mỹ Thọ, Nhân Bình, Nhân Mỹ, Nhật Tân, Phú Phúc, Quang Trung, Thanh Bình, Thanh Hải, Thanh Nguyên, Thanh Sơn, Thanh Thủy, Tiên Nội, Trung Lương, Văn Xá, Xuân Khê, Yên Bắc. Các đối tượng được tiến hành cân đo các chỉ số nhân trắc, phỏng vấn, lấy máu tại các trạm Y tế của xã,

phường, thị trấn. Phân tích các chỉ tiêu: glucose huyết, lipid máu tại phòng xét nghiệm của Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh Hà Nam.

- Từ tháng 12/2011 - tháng 10/2015: Tiến hành tách ADN, xác định kiểu gen của 4 đa hình gen được thực hiện tại Phòng thí nghiệm Di truyền Phân tử, Khoa Miễn dịch và sinh học phân tử, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

- Từ tháng 11/2015 - tháng 4/2016: Phân tích, xử lý số liệu và hoàn thành luận án.

2.5. Vật liệu nghiên cứu

2.5.1. Vật liệu sử dụng trong điều tra cộng đồng

Các thiết bị sử dụng trong điều tra cắt ngang gồm:

- Cân điện tử Omron (HBF-214, Nhật Bản).
- Thước gỗ đo chiều cao đứng (Việt Nam).
- Thước dây không co dãn.
- Cân đo tỉ lệ mỡ cơ thể: Omron (HBF-351, Nhật Bản).
- Máy đo huyết áp Omron HEM-6203.

2.5.2. Vật liệu sử dụng trong phân tích gen

Trang thiết bị và hoá chất sử dụng trong phân tích di truyền được trình bày trong Bảng 2.2, Bảng 2.3 và Hình 2.3.

Bảng 2.2. Một số hoá chất được sử dụng trong phân tích xác định kiểu gen

STT	Trang thiết bị	Hãng sản xuất
1	Bộ kít tách chiết ADN: Wizard ® Genomic ADN purification kit	Promega (Mỹ)
2	GoTaq Green Master mix (2X)	Promega (Mỹ)
3	Nước tinh sạch	Invitrogen (Mỹ)
4	Enzyme giới hạn: *Sca*I, *Rsa*I, *Pag*I, *Ban*II	Fermentas (Canada)
5	Thạch agarose	Promega (Mỹ)
6	Đệm điện di TBE (Tris-borate-EDTA)	Invitrogen (Mỹ)
7	Red safe ™ nucleic acid staining solution	Intron (Hàn Quốc)
8	Marker ΦX174 HaeIII	Thermo (Mỹ)
9	Agarose	Intron (Hàn Quốc)

Bảng 2.3. Một số trang thiết bị sử dụng trong phân tích xác định kiểu gen

STT	Trang thiết bị	Hãng sản xuất
1	Máy ly tâm Kubota 3300	Kubota (Nhật Bản)
2	Máy ly tâm Eppendorf 5424 R	Eppendorff (Đức)
3	Máy minispin	Wealtec (Mỹ)
4	Máy chụp Gel Doc	UVP (Mỹ)
5	Máy ủ nhiệt	Wealtec (Mỹ)
6	Máy Polymerase chain reaction (PCR)	Eppendorff (Đức)
7	Máy điện di	Mulpid Exu (Nhật Bản)
8	Tủ an toàn sinh học	Esco (Mỹ)
9	Tủ +4°C, -20°C, -80°C	Sanyo (Nhật Bản)
10	Bể ổn nhiệt	GLF (Đức)
11	Ống eppendoft 1,5 ml	Thermo (Mỹ)
12	Ống PCR 0,2 ml	Thermo (Mỹ)
13	Pipet các loại thể thích hút từ 10 - 1000 µl	Eppendorff (Đức)
14	Đầu côn các loại	Thermo (Mỹ)
15	Giá, phiến, đồng hồ bấm giây	Việt Nam

Hình 2.3. Một số trang thiết bị sử dụng trong phân tích gen

A. Tủ an toàn sinh học B. Pipet các loại C. Máy spin
D. Máy ủ nhiệt E. Máy minispin G. Máy PCR
H. Giếng điện di I. Máy điện di K. Máy Gel Doc

2.6. Các phương pháp thu thập số liệu

Nghiên cứu sử dụng số liệu từ đề tài: "Sự nhạy cảm đối với bệnh đái tháo đường týp 2 ở người Việt Nam: Vai trò và sự tương tác giữa các yếu tố di truyền và lối sống", mã số: 106.09-2010.29 của Quỹ phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (Nafosted). Văn bản đồng ý cho sử dụng số liệu nghiên cứu của chủ nhiệm đề tài được thể hiện ở Phụ lục 2.

Các đối tượng được tiến hành cân đo đặc điểm nhân trắc gồm: chiều cao, cân nặng, chu vi vòng eo, chu vi vòng mông, tỉ lệ mỡ cơ thể, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu. Tiếp đến, các đối tượng được tiến hành lấy 2 ml máu tĩnh mạch lần 1 vào buổi sáng sau khi nhịn đói qua đêm. Đối tượng được uống 75g glucose khan hòa tan trong 250 ml nước, sau 2 giờ tiến hành lấy máu tĩnh mạch lần 2. Sau đó, nhân viên y tế sẽ tiến hành phỏng vấn thu thập thông tin của đối tượng về đặc điểm kinh tế - xã hội, đặc điểm ăn uống và hoạt động thể lực thông qua hệ thống câu hỏi được thiết kế và chuẩn hóa bởi chuyên gia (Phụ lục 3).

Các mẫu máu thu được tách ADN và xác định kiểu gen của 4 đa hình gen: rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11* của tất cả đối tượng trong nhóm bệnh và nhóm chứng.

2.6.1. Phương pháp thu thập thông tin về đối tượng nghiên cứu

Điều tra viên phỏng vấn đối tượng nghiên cứu theo bộ câu hỏi để thu thập số liệu về đặc điểm gồm: tuổi, giới tính, trình độ học vấn, nghề nghiệp, tình trạng hôn nhân, mức thu nhập gia đình, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, đặc điểm ăn uống, thời gian ngồi, xem tivi, ngủ trưa, ngủ tối, thể thao (Phụ lục 3). Bộ công cụ được thiết kế dựa trên công cụ sàng lọc những người có nguy cơ mắc ĐTĐ của Tạ Văn Bình [5] và các yếu tố nguy cơ được báo cáo từ các tác giả khác trong và ngoài nước [47], [55]. Bộ công cụ đã được thử nghiệm tại cộng đồng trước khi được áp dụng vào nghiên cứu.

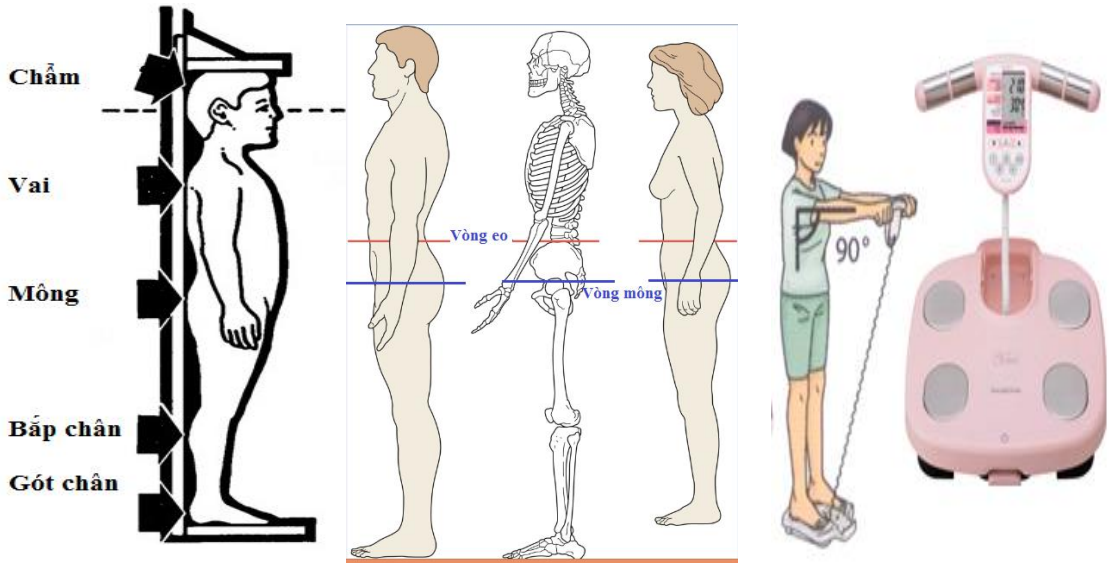
2.6.2. Phương pháp đo nhân trắc

Đặc điểm nhân trắc bao gồm chiều cao, cân nặng, chu vi vòng eo và chu vi mông, tỉ lệ phần trăm mỡ cơ thể được đo 2 lần đối với mỗi người, kết quả thu được

là giá trị trung bình của các lần đo theo hướng dẫn thường quy của Viện Dinh dưỡng Quốc gia [164].

2.6.2.1. Đo chiều cao đứng

Phương pháp đo chiều cao đứng được thể hiện ở Hình 2.4A.



A. Đo chiều cao **B. Đo vòng eo, vòng mông** **C. Đo chất béo**

Hình 2.4. Phương pháp đo chiều cao đứng, chu vi vòng eo, chu vi vòng mông và WHR theo hướng dẫn thường quy của Viện Dinh dưỡng Quốc gia

Đặt thước gỗ đo chiều cao đứng có độ chính xác 0,1 cm trên mặt phẳng cứng, tựa vào tường. Đối tượng nghiên cứu bỏ giầy dép, vật trên đầu làm ảnh hưởng đến việc đo chiều cao, đứng dựa lưng vào thước; đảm bảo có 5 điểm chạm vào bề mặt thước: gót chân, bắp chân, mông, xương bả vai và chẩm; mắt nhìn thẳng về phía trước theo đường nằm ngang; hai tay buông thõng. Kết quả đo được tính bằng đơn vị cm và lấy 1 số lẻ sau dấu phẩy. Ví dụ: 156,7 cm.

2.6.2.2. Đo cân nặng

Sử dụng cân điện tử Omron (HBF-214, Nhật Bản) trên mặt phẳng cứng, bằng phẳng (mặt gỗ, bê tông hoặc đất cứng). Đối tượng được cân đo bỏ giày dép, mặc quần áo mỏng và gọn, đứng đúng trọng tâm của cân, không cử động, mắt nhìn thẳng, trọng lượng phân bố đều hai chân. Khi cân ổn định, đọc và ghi kết quả hiển thị trên màn hình với đơn vị kg và lấy 1 số lẻ sau dấu phẩy. Ví dụ: 65,2 kg.

2.6.2.3. Tính chỉ số khối cơ thể

BMI được tính bằng cân nặng chia cho bình phương chiều cao (kg/m^2).

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

2.6.2.4. Đo chu vi vòng eo và chu vi vòng mông, xác định tỉ số eo/mông

Đối tượng mặc quần áo mỏng, tư thế đứng thoải mái, trọng lượng dồn đều hai chân. Sử dụng thước dây không co dãn. Chu vi vòng eo được đo quanh bụng ở vị trí giữa của bờ dưới xương sườn cuối và bờ trên mào chậu. Vòng mông là vòng lớn nhất đi qua mông trên mặt phẳng nằm ngang (Hình 2.4B). Kết quả ghi lại với đơn vị cm và lấy 1 số lẻ sau dấu phẩy. Ví dụ: 81,2 cm.

WHR được tính bằng chu vi vòng eo (cm) chia cho chu vi vòng mông (cm).

2.6.2.5. Đo tỉ lệ mỡ cơ thể

Tỉ lệ mỡ cơ thể được tính bằng phương pháp đo điện trở sinh học, sử dụng cân Omron (HBF-351, Nhật Bản) (Hình 2.4C).

2.6.2.6. Đo huyết áp

Sử dụng máy đo huyết áp Omron HEM-6203 để đo huyết áp tối đa và huyết áp tối thiểu. Huyết áp được đo ở trạng thái ngồi, đo lần 2 cách lần 1 ít nhất 5 phút, với đơn vị mmHg. Nếu kết quả giữa hai lần đo chênh lệch > 10 mmHg thì phải đo lại lần 3 cách lần 2 ít nhất 5 phút.

2.6.3. Phương pháp lấy máu

Các đối tượng tham gia nghiên cứu được lấy máu tĩnh mạch để làm xét nghiệm lipid máu, glucose huyết và xác định kiểu gen của các SNP. Đối tượng được yêu cầu nhịn đói qua đêm (ít nhất 8 tiếng và không quá 16 tiếng), lấy 2 - 3 ml máu từ tĩnh mạch cánh tay lần 1 khoảng 6 - 9 giờ sáng.

Sau đó, đối tượng được uống 75 g đường glucose khan pha với 250 ml nước trong 5 phút, sau 2 giờ lấy 2 - 3 ml máu tĩnh mạch lần 2. Máu được bảo quản trong ống tráng dung dịch chống đông acid ethylenediamintretraacetic (ETDA) và bảo quản ở tủ lạnh - 80°C để tiến hành tách ADN.

2.6.4. Phương pháp xét nghiệm glucose huyết và lipid máu

Máu được ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút để loại bỏ tế bào máu ngay lập tức trong vòng 10 phút và bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C. Sau đó, máu được vận chuyển tới phòng xét nghiệm của Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh Hà Nam để phân tích trong vòng 6 giờ kể từ lúc lấy mẫu.

Nồng độ FPG và glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT, cholesterol tổng số, HDL-C, LDL-C và triglyceride được đo bằng máy phân tích bán tự động (Screen Master Lab; Hospitex Diagnostics LIHD112, Italia) với bộ kit thương mại dựa theo phương pháp so màu enzyme.

Định lượng cholesterol tổng số, HDL-C và LDL-C theo phương pháp CHOD - PAP (cholesterol oxidase/phenol + aminophenazone), triglyceride theo phương pháp GPO - PAP (glycerol-3-phosphate oxidase/phenol + aminophenazone). Định lượng glucose huyết theo phương pháp GOD - POD (glucose oxydase và peroxidase).

2.6.5. Phương pháp tách chiết ADN

ADN tổng số được tách từ tế bào bạch cầu sử dụng bộ Kit Wizard® Genomic ADN Purification (Promega Corporation, Mỹ).

Các bước tiến hành như sau:

1. Thêm 900 µl dung dịch Cell Lysis vào ống 2,5 ml đã tiệt trùng.
2. Lắc nhẹ ống máu đến khi trộn hoàn toàn, chuyển 300 µl máu sang ống chứa dung dịch Cell Lysis. Đảo ống 5 - 6 lần để trộn đều.
3. Ủ dung dịch đã trộn 10 phút ở nhiệt độ phòng. Ly tâm ở 14.000×g trong 20 giây ở nhiệt độ phòng.
4. Loại bỏ tối đa dịch nổi nhưng không chạm vào hạt trắng ở đáy ống và để lại khoảng 20 µl dung dịch.
5. Thêm 100 µl dung dịch Cell Lysis, làm lại bước 3 và 4.
6. Thêm 300 µl dung dịch Nuclei Lysis. Vortex cho tới khi kết tủa tan.
7. Ủ dung dịch ở 37°C trong 30 phút cho tới khi kết tủa tan hoàn toàn. Sau đó, làm mát ở nhiệt độ phòng (ít nhất 5 phút).

8. Thêm 1,5 µl dung dịch RNAase vào, đảo đầu ống 2 - 5 lần.
9. Ủ hỗn hợp ở 37°C trong 15 phút. Làm mát ở nhiệt độ phòng ít nhất 5 phút.
10. Thêm 100 µl dung dịch Protein Precipitation. Vortex mạnh trong 20 giây.
11. Ly tâm ở 14.000×g trong 3 phút (xuất hiện kết tủa màu nâu ở đáy ống).
12. Cho 300 µl dung dịch isopropanol ở nhiệt độ phòng vào ống 1,5 ml vô trùng mới. Chuyển dung dịch nổi sau khi ly tâm vào ống chứa izopropanol. Không để đầu pipet chạm vào kết tủa protein tránh nhiễm ADN với kết tủa.
13. Trộn nhẹ nhàng dung dịch bằng cách đảo đầu cho thấy khi có thể nhìn thấy vẩn tủa là các sợi ADN màu trắng.
14. Ly tâm ở 14.000×g trong 1 phút (có thể thấy hạt ADN vẩn tủa màu trắng).
15. Gạn bỏ dung dịch nổi, thấm dung dịch trên thành ống sau khi gạn.
16. Thêm 300 µl dung dịch ethanol 70% ở nhiệt độ phòng, đảo nhẹ ống vài lần để rửa kết tủa ADN.
17. Ly tâm 14.000×g ở nhiệt độ phòng. Hút dung dịch ethanol bằng pipet.
18. Đảo ống đặt trên giấy thấm và làm khô hạt tủa ở nhiệt độ phòng.
19. Thêm 100 µl dung dịch ADN Rehydration vào ống.
20. Ủ dung dịch qua đêm ở 4°C. Bảo quản ADN ở - 20°C hoặc - 80°C.

2.6.6. Phương pháp đặc hiệu alen trong xác định kiểu gen

Nguyên lý: Phương pháp đặc hiệu alen (allele specific, AS) - PCR được tiến hành dựa trên hai phản ứng khuếch đại PCR song song riêng biệt, mỗi phản ứng sử dụng một cặp mồi đặc hiệu tại đầu 3’ để nhận biết một alen của SNP trên đoạn ADN [140]. Như vậy, khi đa hình đơn nucleotide xảy ra, kết quả được xác định bằng sự xuất hiện của các sản phẩm PCR. Đây là phương pháp đơn giản, nhanh chóng, cho kết quả tin cậy, mà không đòi hỏi nhiều thiết bị máy móc đắt tiền.

Các bước cơ bản gồm:

1. Thực hiện phản ứng AS - PCR nhân đoạn gen chứa đa hình cần quan tâm

- Cặp mồi sử dụng cho phản ứng PCR để xác định kiểu gen từng SNP thể hiện ở Bảng 2.4.

Bảng 2.4. Trình tự nucleotide của các cặp mồi theo phương pháp AS - PCR

SNP	Mồi xuôi	Mồi ngược
rs9939609 gen *FTO*	F: 5'-ggctcttgaatgaaatagga-3'	Rt: 5'-agactatccaagtgcatcaga-3' Ra: 5'-agactatccaagtgcatcagt-3'
rs7903146 gen *TCF7L2*	Fc: 5'-agagctaagcacttttagattc-3' Ft: 5'-agagctaagcacttttagattt-3'	R: 5'-gtgaagtgcccaagcttctc-3'
rs10811661 gen *CDKN2A*	F: 5'-tcagttaagcagatgaaattc-3'	Rc: 5'-ggtaatagacttactgtcatcg-3' Rt: 5'-ggtaatagacttactgtcatca-3'
rs5219 gen *KCNJ11*	Fc: 5'-ctgcaaatgctagcagccac-3' Ft: 5'-ctgcaaatgctagcaggcat-3'	R: 5'-ctttccacagctcaccttc-3'

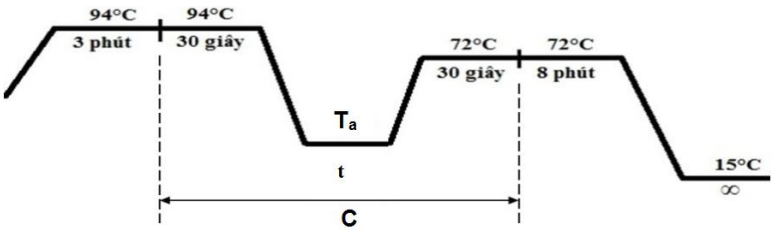
Trong đó, các cặp mồi sử dụng cho phương pháp AS - PCR để xác định kiểu gen các SNP được thiết kế dựa theo nguyên tắc của Wangkumahang và cs năm 2007 bao gồm các bước: xác định trình tự trước và sau của SNP, nhận biết trình tự nucleotide mismatch và thiết kế mồi xuôi (hoặc ngược), thiết kế mồi ngược (xuôi) để chọn cặp mồi đồng nhất về nhiệt độ bắt mồi và không bắt cặp [140].

- Thành phần và lượng cho phản ứng theo phương pháp AS - PCR của từng SNP thể hiện ở Bảng 2.5.

Bảng 2.5. Thành phần và lượng của phản ứng theo phương pháp AS - PCR

PCR 1 phát hiện alen 1		**PCR 2 phát hiện alen 2**	
Thành phần	**Lượng**	**Thành phần**	**Lượng**
+ H_2O (tinh khiết)	0,8 µl	+ H_2O (tinh khiết)	0,8 µl
+ PCR Master mix	2,5 µl	+ PCR Master mix	2,5 µl
+ Mồi xuôi	0,35 µl	+ Mồi xuôi	0,35 µl
+ Mồi ngược	0,35 µl	+ Mồi ngược	0,35 µl
+ ADN mẫu	1,5 µl	+ ADN mẫu	1,5 µl
Tổng lượng	5,5 µl	Tổng lượng	5,5 µl

- Chu kì PCR và nhiệt độ gắn mồi được thể hiện ở Hình 2.5 và Bảng 2.6.



Hình 2.5. Chu kì nhiệt của phản ứng theo phương pháp AS - PCR

T_a: nhiệt độ gắn mồi, t: thời gian gắn mồi, C: số chu kì của phản ứng PCR

Bảng 2.6. Nhiệt độ và thời gian gắn mồi, số chu kì của phản ứng AS - PCR

SNP	Gen	T_a (^oC)	t (giây)	C (vòng)
rs9939609	*FTO*	53°C	30 giây	33 chu kì
rs7903146	*TCF7L2*	53°C	40 giây	33 chu kì
rs10811661	*CDKN2A*	52°C	30 giây	33 chu kì
rs5219	*KCNJ11*	62°C	30 giây	33 chu kì

T_a: nhiệt độ gắn mồi, T_g: thời gian gắn mồi, C: số chu kì của phản ứng PCR.

2. Điện di sản phẩm PCR

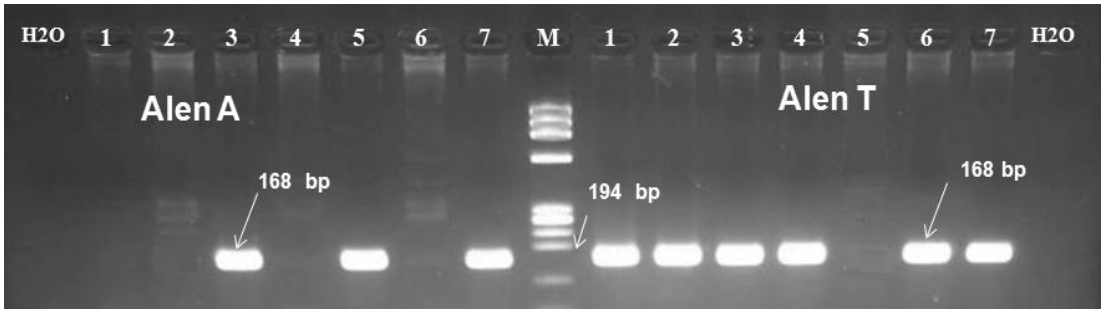
Sản phẩm sau phản ứng PCR được điện di ở 100v trong 30 phút trên thạch agarose 2,5%, sử dụng đệm TBE 0,5X. Băng sản phẩm được nhuộm Red safe và chụp bằng máy Gel Doc.

3. Kết quả

Xác định sự có mặt của các alen trong SNP dựa trên sự xuất hiện của sản phẩm PCR sau điện di (Bảng 2.7). Kết quả điện di xác định kiểu gen của SNP rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11* được thể hiện ở Hình 2.6, Hình 2.7, Hình 2.8, Hình 2.9.

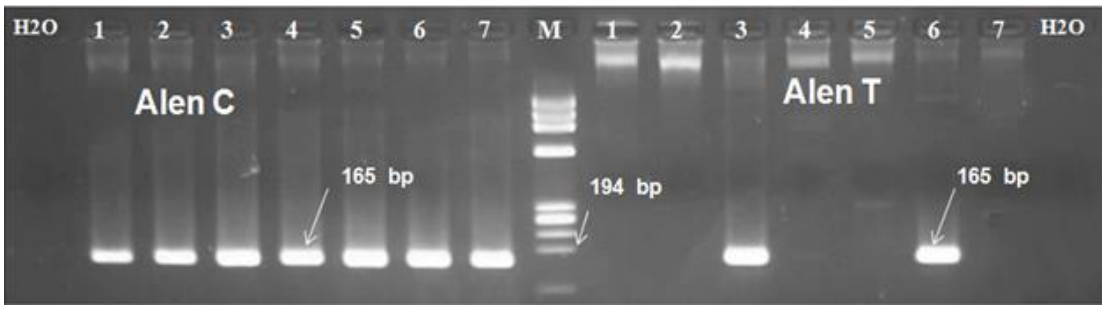
Bảng 2.7. Kích thước sản phẩm PCR theo phương pháp AS - PCR

SNP	Gen	Alen		Kiểu gen					
		1	2	11		12		22	
				PCR 1	PCR 2	PCR 1	PCR 2	PCR 1	PCR 2
rs9939609	*FTO*	A	T	168bp	0	168bp	168bp	0	168bp
rs7903146	*TCF7L2*	C	T	165bp	0	165bp	165bp	0	165bp
rs10811661	*CDKN2A*	C	T	208bp	0	208bp	208bp	0	208bp
rs5219	*KCNJ11*	C	T	165bp	0	165bp	165bp	0	165bp



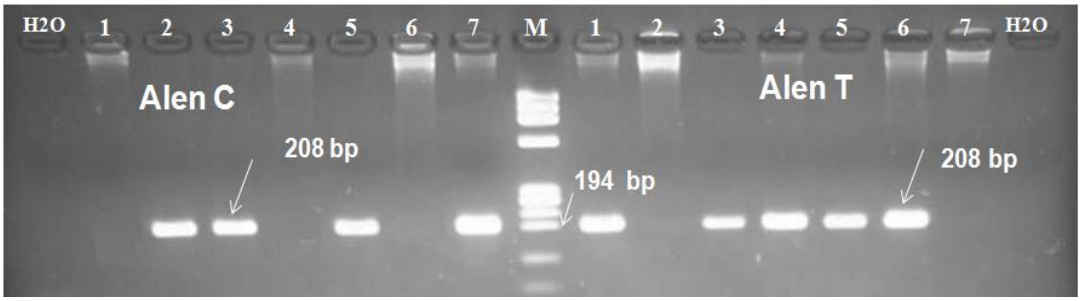
Hình 2.6. Xác định kiểu gen rs9939609 gen *FTO* theo phương pháp AS - PCR

M: Marker ΦX174 HAE III, 1 (TT), 2 (TT), 3 (AT), 4 (TT), 5 (AA), 6 (TT), 7 (AT).



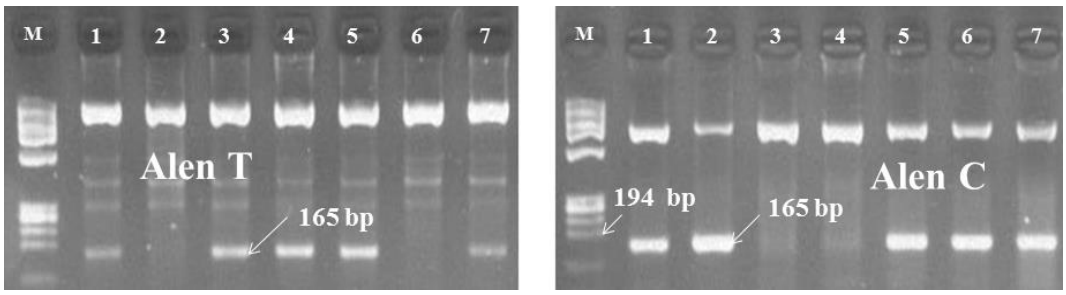
Hình 2.7. Xác định kiểu gen rs7903146 gen *TCF7L2* theo phương pháp AS - PCR

M: Marker ΦX174 HAE III, 1 (CC), 2 (CC), 3 (CT), 4 (CC), 5 (CC), 6 (CT), 7 (CC).



Hình 2.8. Xác định kiểu gen rs10811661 gen *CDKN2A* theo phương pháp AS - PCR

M: Marker ΦX174 HAE III, 1 (TT), 2 (CC), 3 (CT), 4 (TT), 5 (CT), 6 (TT), 7 (CC).



Hình 2.9. Xác định kiểu gen rs5219 gen *KCNJ11* theo phương pháp AS - PCR

M: Marker ΦX174 HAE III, 1 (CT), 2 (CC), 3 (TT), 4 (TT), 5 (CT), 6 (CC), 7 (CT).

2.6.7. Phương pháp đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn trong xác định kiểu gen

Kiểm tra ngẫu nhiên 10% số mẫu bằng phương pháp đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn (restriction fragment length polymorphism, RFLP) - PCR để kiểm tra độ tin cậy của phương pháp AS - PCR.

Nguyên lý: RFLP - PCR là phương pháp nghiên cứu tính đa hình chiều dài của các phân đoạn ADN dựa trên trình tự cắt của enzyme giới hạn. Kĩ thuật này dựa trên độ đặc hiệu của các enzyme cắt giới hạn đối với vị trí nhận biết của chúng trên ADN bộ gen. Khi ủ với enzyme giới hạn ở dung dịch đệm, pH, nhiệt độ và thời gian thích hợp, đoạn ADN sẽ bị enzyme giới hạn cắt ở vị trí đặc hiệu để tạo ra những đoạn gen với kích thước khác nhau. Trong đó, enzyme cắt giới hạn được chọn chỉ cắt một trong hai alen cần nghiên cứu. Dựa vào kích thước các đoạn cắt để xác định alen và kiểu gen.

Phương pháp RFLP - PCR gồm 4 bước:

1. Dùng phản ứng PCR để khuếch đại đoạn gen chứa SNP cần nghiên cứu

- Các cặp mồi được sử dụng cho mỗi SNP được thể hiện tại Bảng 2.8.

Bảng 2.8. Trình tự nucleotide của các cặp mồi theo phương pháp RFLP - PCR

SNP	Mồi xuôi	Mồi ngược	Tham khảo
rs9939609	5’-ggctcttgaatgaaatagga-3’	5’-agagactatccaagtgcagtac-3’	
rs7903146	5’-acaattagagagctaagcactttttaggta-3’	5’- gtgaagtgcccaagcttctc-3’	[31]
rs10811661	5’-accttcagccacctctctgtctttc-3’	5’-cccatcctgggtaggaggagcc-3’	
rs5219	5’-gactctgcagtgaggcccta-3’	5’-acgttgcagttgcctttctt-3’	[107]

- Thành phần và lượng của phản ứng thể hiện ở Bảng 2.9.

Bảng 2.9. Thành phần và lượng của phản ứng theo phương pháp RFLP - PCR

Thành phần	Lượng
+ H_2O (tinh khiết)	4 µl
+ PCR Master mix	7,5 µl
+ Mồi xuôi	1 µl
+ Mồi ngược	1 µl
+ ADN mẫu	1,5 µl
Tổng lượng	15 µl

- Chu kì nhiệt của phản ứng theo phương pháp RFLP - PCR và nhiệt độ phản ứng bắt cặp mồi được thể hiện ở Hình 2.5. Trong đó, nhiệt độ, thời gian gắn mồi và số chu kì của phản ứng được thể hiện ở Bảng 2.10.

Bảng 2.10. Nhiệt độ, thời gian gắn mồi và số chu kì của phản ứng theo phương pháp RFLP - PCR

SNP	Gen	T_a (^oC)	T_g (giây)	C (vòng)
rs9939609	*FTO*	51°C	30 giây	33 chu kì
rs7903146	*TCF7L2*	62°C	40 giây	33 chu kì
rs10811661	*CDKN2A*	62°C	40 giây	33 chu kì
rs5219	*KCNJ11*	52°C	30 giây	33 chu kì

T_a: nhiệt độ gắn mồi, T_g: thời gian gắn mồi, C: số chu kì của phản ứng PCR

2. Điện di sản phẩm

Kiểm tra kết quả phản ứng PCR bằng phương pháp điện di. Lấy 5µl sản phẩm phản ứng PCR được điện di ở 100V trên thạch agarose 2,5%, sử dụng đệm TBE 0,5X. Băng sản phẩm được nhuộm Red safe và chụp bằng máy Gel Doc. Sản phẩm PCR với kích thước xác định (Bảng 2.11) sau điện di có băng rõ nét sẽ được sử dụng để ủ enzyme.

Bảng 2.11. Thời gian điện di, kích thước sản phẩm theo phương pháp RFLP - PCR

SNP	Gen	Thời gian điện di	Kích thước sản phẩm
rs9939609	*FTO*	30 phút	170 bp
rs7903146	*TCF7L2*	30 phút	188 bp
rs10811661	*CDKN2A*	40 phút	350 bp
rs5219	*KCNJ11*	34 phút	210 bp

3. Ủ sản phẩm PCR với enzyme cắt giới hạn đặc hiệu

Những mẫu PCR có băng rõ nét sẽ được ủ với enzyme giới hạn từ 5 - 10 µl tùy theo mức độ rõ nét của sản phẩm. Thành phần của hỗn hợp phản ứng, nhiệt độ và thời gian ủ theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Bảng 2.12).

Bảng 2.12. Enzyme, nhiệt độ, thời gian ủ theo phương pháp RFLP - PCR

SNP	Gen	Enzyme	Vị trí cắt	Nhiệt độ	Thời gian
rs9939609	*FTO*	*Sca*I (FastDigest)	5'…AGT↓ACT…3' 3'…TCA↑TGA…5'	37°C	15 phút
rs7903146	*TCF7L2*	*Rsa*I (FastDigest)	5'…GT↓AC…3' 3'…CA↑TG…5'	37°C	30 phút
rs10811661	*CDKN2A*	*Pag*I	5'…T↓CATGA…3' 3'…AGTAC↑T…5'	37°C	16 giờ
rs5219	*KCNJ11*	*Ban*II	5'…GRGCY↓C…3' 3'…C↑YCGRG…5'	37°C	2 giờ

4. Điện di sản phẩm sau khi ủ enzyme

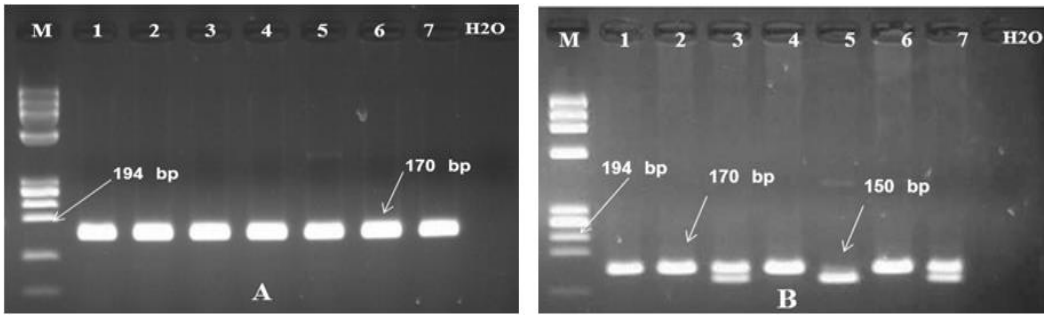
Điện di toàn bộ sản phẩm sau khi ủ trên thạch agarose 2,5% (riêng SNP rs5219 gen *KCNJ11* sử dụng thạch polyacrylamide 12%), nhuộm Red safe trong đệm TBE 0,5X trong 40 - 50 phút ở 100V, có marker ΦX174 *HaeIII*. Chụp hình sản phẩm điện di sau khi ủ enzyme cắt giới hạn bằng máy Gel Doc.

Kích thước của các băng sản phẩm và kết quả kiểu gen của mẫu nghiên cứu của 4 đa hình gen được thể hiện ở Bảng 2.13, Hình 2.10, Hình 2.11, Hình 2.12, Hình 2.13.

Bảng 2.13. Kích thước sản phẩm PCR sau khi ủ enzyme của 4 đa hình theo phương pháp RFLP - PCR

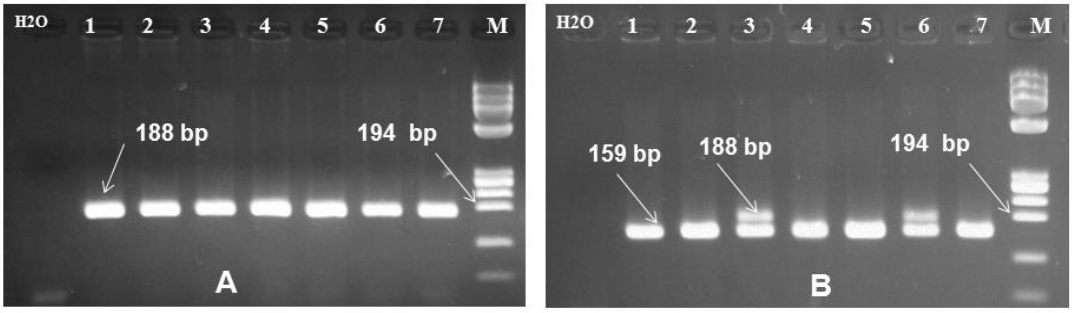
Đa hình gen	Alen		Kiểu gen		
	1	2	11	12	22
rs9939609 gen *FTO*	A	T	150bp + 20bp	170bp + 150bp + 20bp	170bp
rs7903146 gen *TCF7L2*	C	T	159 bp + 29bp	188bp + 159 bp + 29bp	188bp
rs10811661 gen *CDKN2A*	C	T	350bp	350bp + 280bp + 70bp	280bp + 70bp
rs5219 gen *KCNJ11*	T	C	178bp + 32bp	178bp + 150bp + 32bp + 28bp	150bp + 32bp + 28bp

Băng sản phẩm 20bp, 28bp, 29bp, 32bp, 70bp không xuất hiện do kích thước nhỏ nên di chuyển nhanh, đã chạy ra khỏi bản gel trong quá trình điện di.



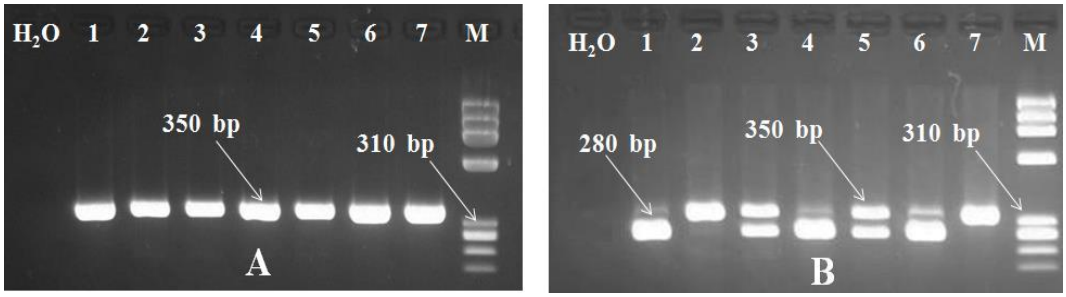
Hình 2.10. Xác định kiểu gen của rs9939609 gen *FTO* theo phương pháp RFLP - PCR

A. Kết quả điện di lần 1 sau phản ứng PCR, B: Kết quả điện di lần 2 sau ủ enzyme giới hạn. M: Marker ΦX174 HaeIII, 1 (TT), 2 (TT), 3 (AT), 4 (TT), 5 (AA), 6 (TT), 7 (AT).



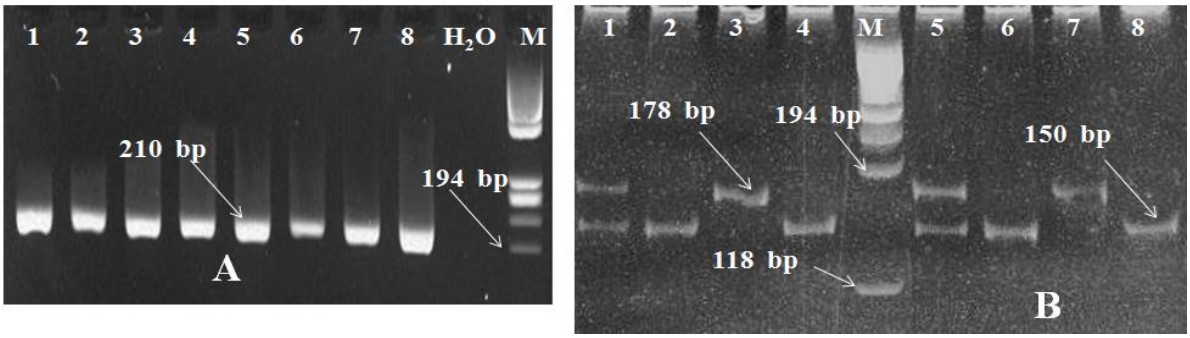
Hình 2.11. Xác định kiểu gen của rs7903146 gen *TCF7L2* theo phương pháp RFLP - PCR

A. Kết quả điện di lần 1 sau phản ứng PCR. B: Kết quả điện di lần 2 sau ủ enzyme giới hạn. M: Marker ΦX174 HAE III, 1 (CC), 2 (CC), 3 (CT), 4 (CC), 5 (CC), 6 (CT), 7 (CC).



Hình 2.12. Xác định kiểu gen của rs10811661 gen *CDKN2A* theo phương pháp RFLP - PCR

A. Kết quả điện di lần 1 sau phản ứng PCR. B: Kết quả điện di lần 2 sau ủ enzyme giới hạn. M: Marker ΦX174 HAE III, 1 (TT), 2 (CC), 3 (CT), 4 (TT), 5 (CT), 6 (TT), 7 (CC).



Hình 2.13. Xác định kiểu gen rs5219 gen *KCNJ11* theo phương pháp RFLP - PCR

A. Kết quả điện di lần 1 sau phản ứng PCR. B: Kết quả điện di lần 2 sau ủ enzyme giới hạn. M: Marker ΦX174, 1 (AG), 2 (GG), 3 (AA), 4 (GG), 5 (AG), 6 (GG), 7 (AA), 8 (GG).

2.7. Các biến số nghiên cứu

Các biến số nghiên cứu được trình bày ở Hình 2.14.

Hình 2.14. Các biến số nghiên cứu

Định nghĩa và phân loại các biến số nghiên cứu được trình bày ở Bảng 2.14.

Bảng 2.14. Định nghĩa và phân loại các biến số nghiên cứu

Biến	Định nghĩa và phân loại
ĐẶC ĐIỂM KÍNH TẾ - XÃ HỘI	
Tuổi	Phân loại theo các nhóm tuổi: 40 - 45 tuổi, 45 - 49 tuổi, 50 - 54 tuổi, 55 - 59 tuổi và > 60 tuổi. Sử dụng 5 tuổi/đơn vị để xây dựng mô hình tiên lượng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ.
Giới tính	Phân loại: nam và nữ.
Nơi sống	Phân loại: nông thôn và thành thị.
Lao động	Dựa trên tính chất công việc. Phân loại: lao động nhẹ (viên chức, công an, bộ đội, giáo viên, dịch vụ/buôn bán/nội trợ, nghỉ hưu, không việc làm), lao động nặng (nông, lâm, ngư nhiệp, công nhân, thủ công nghiệp).
Trình độ học vấn	Phân loại: tiểu học, trung học cơ sở, phổ thông trung học, cao đẳng trở lên.
Hôn nhân	Phân loại: có vợ/chồng, độc thân (chưa từng kết hôn) và khác (goá, li dị).
Thu nhập gia đình	Tính bình quân thu nhập theo đầu người trên năm. Phân loại theo khoảng tứ phân vị: mức 1 (khoảng tứ phân vị thứ nhất, < 25%), mức 2 (khoảng tứ phân vị thứ hai, 25 - 50%), mức 3 (khoảng tứ phân vị thứ ba, 50 - 75%) và mức 4 (khoảng tứ phân vị thứ tư, ≥ 75%).
Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ	Dựa trên đặc điểm có người thân trong gia đình như bố, mẹ hoặc anh chị em ruột mắc bệnh ĐTĐ.
ĐẶC ĐIỂM ĂN UỐNG	
Bữa phụ	Phân loại: không và có.
Mức độ ăn	Đối tượng tự đánh giá mức độ ăn so với mọi người trong gia đình. Phân loại: bình thường, no, ít.
Ăn mặn	Đối tượng tự đánh giá về sở thích ăn mặn so với người xung quanh. Phân loại: có và không.
Món ưa thích	Phân loại theo cách thức nấu nướng: luộc, rán, xào và nướng.
Thời gian ăn	Đối tượng tự đánh giá thời gian các bữa ăn. Phân loại: đúng giờ, thất thường và không theo giờ xác định.
Ăn sáng	Liên quan đến tần xuất ăn sáng. Phân loại: thường xuyên, thỉnh thoảng, bỏ bữa sáng.
Uống rượu	1 cốc chuẩn: 50 ml rượu 30° ethanol. Phân loại: không uống, 1 - 4 cốc/tháng, > 4 cốc/tháng.

Biến	Định nghĩa và phân loại
Hút thuốc lá	Phân loại: hiện hút, không hút, trước đây có hút và hiện không hút.
HOẠT ĐỘNG THỂ LỰC	
Xem tivi	Tính tổng thời gian xem ti vi trong ngày. Phân loại: ≤ 3 giờ và > 3 giờ.
Ngồi	Tính tổng thời gian ngồi trong ngày (ngồi làm việc, bán hàng, ăn, nói chuyện, bế cháu, ngồi chơi…) không bao gồm thời gian xem ti vi. Phân loại: ≤ 4 giờ và > 4 giờ.
Ngủ trưa	Tính tổng thời gian ngủ trưa. Phân loại: < 60 phút và ≥ 60 phút.
Ngủ tối	Tính tổng thời gian ngủ tối. Phân loại: < 6 giờ, 6 - 7 giờ, và ≥ 8 giờ.
Thể thao tích cực	Tính tổng thời gian tham gia các hoạt động thể thao. Phân loại: không (0 phút/tuần), ít (< 150 phút/tuần), có (≥ 150 phút/tuần).
BÉO PHÌ, HUYẾT ÁP VÀ LIPID MÁU	
Tình trạng dinh dưỡng	Dựa vào chỉ số BMI đối với người Châu Á theo tiêu chuẩn của WHO năm 2000: gầy (BMI < 18,5 kg/m^2), bình thường (BMI = 18,5 - 22,9 kg/m^2), thừa cân (BMI ≥ 23 kg/m^2 với tiền béo phì: BMI = 23 - 24,9 kg/m^2, béo phì độ I: BMI = 25 - 29,9 kg/m^2, béo phì độ II: BMI ≥ 30 kg/m^2).
WHR	Tính bằng chu vi vòng eo (cm) chia cho chu vi vòng mông (cm). Sử dụng 7 cm/đơn vị đối với vòng eo và 0,07/đơn vị đối WHR để xây dựng mô hình tiên lượng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ.
Tỉ lệ mỡ cơ thể	Sử dụng 10%/đơn vị để xây dựng mô hình tiên lượng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ.
Huyết áp tối đa	Sử dụng 10 mmHg/đơn vị với huyết áp tối đa để xây dựng mô hình tiên lượng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ.
HDL-C	Phân loại: thấp (< 1,03 mmol/L ở nam; < 1,29 mmol/L ở nữ) và bình thường (≥ 1,03 mmol/L ở nam; ≥ 1,29 mmol/L ở nữ).
LDL-C	Phân loại : bình thường (< 3,37 mmol/L) và cao (≥ 3,37 mmol/L).
Cholesterol tổng số	Phân loại : bình thường (< 5,18 mmol/L) và cao (≥ 5,18 mmol/L).
Triglyceride	Phân loại : bình thường (< 1,7 mmol/L) và cao (≥ 1,7 mmol/L).
Lipid máu	Phân loại: có (rối loạn 1 trong 4 thành phần: HDL-C, LDL-C, cholesterol tổng số, triglyceride) và không.

Biến	Định nghĩa và phân loại
ĐA HÌNH GEN	
Mô hình đồng trội	Kiểu gen đồng hợp và dị hợp có chứa alen nguy cơ được coi là có ảnh hưởng khác nhau đối với tiền ĐTĐ khi so sánh với kiểu gen không mang alen nguy cơ.
Mô hình trội	Kiểu gen có alen nguy cơ (đồng hợp và dị hợp) được giả định làm tăng nguy cơ tiền ĐTĐ như nhau và được so sánh với kiểu gen đồng hợp không mang alen nguy cơ.
Mô hình lặn	Kiểu gen đồng hợp tử alen nguy cơ làm tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ khi so sánh kiểu gen dị hợp mang alen nguy cơ và đồng hợp không mang alen nguy cơ.
Mô hình siêu trội	Kiểu gen dị hợp mang alen nguy cơ được coi là có ảnh hưởng với tiền ĐTĐ so sánh với kiểu gen đồng hợp mang hoặc không alen nguy cơ.
Mô hình cộng hợp	Alen nguy cơ được giả định là có ảnh hưởng đối với tiền ĐTĐ và mức độ ảnh hưởng tăng theo số lượng alen nguy cơ trong kiểu gen.

2.8. Phương pháp phân tích số liệu

2.8.1. Xử lý số liệu

Số liệu được làm sạch và nhập vào phần mềm Epidata 3.0. Sử dụng các phần mềm: Excel 2010, SPSS 16.0 và R 2.14.0 để xử lý số liệu theo phương pháp thống kê.

Các biến định lượng được kiểm tra phân phối chuẩn bằng kiểm định Kolmologov-Smirnov. Đối với các biến phân phối chuẩn sử dụng kiểm định Student-T test, đối với các biến không theo phân phối chuẩn sử dụng kiểm định Man-Withney-U test. Các biến định tính được so sánh bằng kiểm định χ^2 test hoặc Fisher Exact test.

Mối tương quan giữa các yếu tố nguy cơ được xác định dựa vào hệ số tương quan (r) bằng phân tích Pearson với: (1) $|r| \leq 0,1$: mối tương quan quá thấp; (2) $0,2 \leq |r| \leq 0,3$: mối tương quan thấp; (3) $0,4 \leq |r| \leq 0,5$: mối tương quan trung bình; (4) $0,6 \leq |r| \leq 0,7$: mối tương quan cao; (5) $|r| \geq 0,8$: mối tương quan rất cao.

Kiểm tra phân bố của tỉ lệ kiểu gen và alen theo cân bằng Hardy-Weinberg được tiến hành trong nhóm bệnh và nhóm chứng.

Phân tích mối liên quan của các yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ qua giá trị của OR. OR là tỉ số nguy cơ được xác định bằng tỉ số giữa những người có bệnh và những người không bệnh trong nhóm có tiếp xúc với yếu tố nguy cơ chia cho tỉ số những người có bệnh và không có bệnh trong nhóm không tiếp xúc với yếu tố nguy cơ. Các mô hình di truyền giả định sử dụng trong phân tích mối liên quan của đa hình gen với tiền ĐTĐ gồm: mô hình trội, mô hình đồng trội, mô hình siêu trội, mô hình lặn, mô hình cộng hợp.

Mô hình phù hợp để dự đoán nguy cơ mắc tiền ĐTĐ từ các yếu tố môi trường và đa hình gen được xác định bằng phân tích hồi quy logistic theo phương pháp backward liên tục với giá trị $P > 0,05$ lấy từ kiểm định Hosmer-Lemeshow để xác định sự mô tả đầy đủ số liệu của mô hình dự đoán. Đường cong receiver operating characteristic (ROC) được biểu diễn với trục tung là tỉ lệ dương tính thật (độ nhạy) còn trục hoành là tỉ lệ dương tính giả (1 - độ đặc hiệu). Nối các điểm biểu diễn được đường cong ROC, đồng thời xác định được diện tích dưới đường cong (area under the curve, AUC). Dựa theo phân loại của Pepe năm 2004 có thể phân loại các mô hình dự đoán dựa vào giá trị AUC: (1) mô hình rất tốt khi AUC ≥ 0,9; (2) mô hình tốt khi 0,8 ≤ AUC < 0,9; (3) mô hình trung bình 0,7 ≤ AUC < 0,8; (4) mô hình yếu khi 0,6 ≤ AUC < 0,7; (5) mô hình có độ chính xác thấp khi 0,5 < AUC < 0,6; (6) mô hình không áp dụng được nếu AUC = 0,5 [110].

Xác định xác suất mà các yếu tố nguy cơ được đưa vào mô hình dự đoán tiền ĐTĐ bằng phân tích Bayesian model average (BMA) với xác suất mà các yếu tố nguy cơ đóng góp vào mô hình dự đoán trong khoảng 0 - 100%.

Giá trị $P < 0,05$ theo 2 phía được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.8.2. Khống chế sai số

Các phương pháp được sử dụng để khống chế sai số gồm:

Cỡ mẫu cho nghiên cứu được tính toán dựa trên số liệu có tính đại diện cao. Dự phòng các trường hợp bỏ cuộc và không hợp tác trong quá trình điều tra là 10%.

Các điều tra viên được tập huấn thống nhất về nội dung, kĩ thuật cân đo, phương pháp thu thập thông tin. Các số liệu điều tra phỏng vấn được thống nhất về

các mức độ giữa các điều tra viên. Sử dụng các công cụ chuẩn để đo và kĩ thuật đo chính xác theo đúng thường quy của Viện Dinh dưỡng Quốc gia.

Phương pháp lấy máu và kĩ thuật xét nghiệm máu đã được chuẩn hóa. Kĩ thuật viên lấy máu là người đã được đào tạo và có kỹ năng tốt. Mẫu máu được bảo quản trong điều kiện lạnh, tránh ánh sáng, tránh ô nhiễm.

Số liệu được làm sạch trước khi nhập máy tính, nhập 2 lần để kiểm tra chéo phát hiện lỗi do nhập số liệu. Nếu có giá trị bất thường, số liệu sẽ được kiểm tra lại để khẳng định tính chính xác của số liệu. Số liệu được điều chỉnh theo tuổi và giới tính để khống chế sai số.

2.9. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương thông qua. Tất cả các đối tượng đều được giải thích rõ mục đích, nội dung thực hiện và quyền lợi khi tham gia nghiên cứu, ký giấy đồng ý tham gia trước khi tiến hành lấy máu. Những thông tin cá nhân thu thập được mã hóa và bảo mật. Các số liệu thu thập chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Trong quá trình thu thập số liệu, tất cả các đối tượng có quyền quyết định ngừng tham gia hoặc không trả lời câu hỏi ở bất cứ thời điểm nào.

Lợi ích của người tham gia nghiên cứu được kiểm tra sức khỏe, làm xét nghiệm glucose huyết và lipid máu miễn phí, chẩn đoán tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2. Kết quả xét nghiệm được gửi tới từng đối tượng tham gia. Những người tiền ĐTĐ và người có nguy cơ cao được tư vấn về phòng và điều trị.

Chương 3 - KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Một số đặc điểm đối tượng nghiên cứu về tuổi, giới tính, nơi sống một số chỉ số nhân trắc (chiều cao, cân nặng, BMI, tỉ lệ mỡ cơ thể, chu vi vòng eo, chu vi vòng mông, WHR), huyết áp, lipid máu và glucose huyết trong nghiên cứu cắt ngang và nghiên cứu bệnh - chứng được trình bày ở Bảng 3.1 và Bảng 3.2.

Bảng 3.1. Đặc điểm của đối tượng trong nghiên cứu cắt ngang

Đặc điểm	**Nữ (n = 1761)**	**Nam (n = 949)**	**Tổng (n = 2710)**	***P***
Nông thôn n (%)	1663 (94,4)	897 (94,5)	2560 (94,5)	0,926[a]
Tuổi (năm)	50,5 (45,1 - 56,0)	52 (47,3 - 57,0)	51,3 (46,0 - 56,3)	**< 0,0001**[b]
Chiều cao (cm)	152 (149 - 156)	162 (159 - 165)	156 (151 - 160)	**< 0,0001**[b]
Cân nặng (kg)	49,2 (44,8 - 53,8)	55,7 (50,2 - 60,8)	51,8 (46,3 - 56,6)	**< 0,0001**[b]
BMI (kg/m^2)	21,2 (19,5 - 23,1)	21,1 (19,3 - 23,1)	21,3 (19,4 - 23,1)	0,188[b]
Tỉ lệ mỡ cơ thể (%)	30,3 (27,0 - 33,2)	22,1 (18,1 - 25,5)	27,2 (23,3 - 31,7)	**< 0,0001**[b]
Vòng eo (cm)	73,0 (68,1 - 78,3)	76,3 (70,3 - 82,5)	74,4 (68,5 - 80,0)	**< 0,0001**[b]
Vòng mông (cm)	87,3 (84,1 - 91,2)	88,5 (85,0 - 92,4)	87,9 (84,0 - 91,6)	**< 0,0001**[b]
Tỉ lệ eo/mông	0,83 (0,79 - 0,87)	0,86 (0,82 - 0,90)	0,85 (0,80 - 0,88)	**< 0,0001**[b]

[a] *So sánh tỉ lệ giữa hai nhóm bằng χ^2 test.*

[b] *Các biến không phân phối chuẩn được biểu diễn bằng trung vị (25% - 75%).*

P nhận được từ kiểm định Mann-Withney U test.

Kết quả Bảng 3.1 cho thấy phần lớn đối tượng nghiên cứu ở nông thôn (chiếm 94,5%). Đối tượng nghiên cứu có trung vị theo tuổi là 51,3 tuổi; BMI là 21,3 kg/m^2; chiều cao là 156 cm; cân nặng là 51,8 kg; tỉ lệ mỡ cơ thể là 27,2%; chu vi vòng eo là 74,4 cm; chu vi vòng mông là 87,9 cm và WHR là 0,85.

Nam giới có tuổi, chiều cao, cân nặng, chu vi vòng eo, chu vi vòng mông, WHR cao hơn và tỉ lệ mỡ cơ thể thấp hơn đáng kể so với nữ giới ($P < 0,0001$). Không có sự khác biệt giữa nam và nữ về BMI ($P > 0,05$).

Bảng 3.2. Đặc điểm của đối tượng trong nghiên cứu bệnh - chứng

Đặc điểm	**Nhóm chứng (n = 2199)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 411)**	***P***
Nơi sống nông thôn n (%)	2106 (95,8)	363 (88,3)	**<0,0001**[a]
Giới nữ n (%)	1447 (65,8)	259 (63,0)	0,276[a]
Tuổi (năm)	51 (46 - 56)	53 (47 - 58)	**<0,0001**[b]
Chiều cao (cm)	155 (150 - 160)	155 (150 - 160)	0,731[b]
Cân nặng (kg)	50,9 (46,3 - 56,5)	51,8 (45,7 - 57,8)	0,117[b]
BMI (kg/m^2)	21,1 (19,3 - 22,9)	21,5 (19,6 - 23,4)	**0,012**[b]
Tỉ lệ mỡ cơ thể (%)	27,5 (23,0 - 31,5)	28,2 (23,7 - 31,9)	0,119[b]
Chu vi vòng eo (cm)	73,5 (68,4 - 79,0)	75,0 (69,0 - 81,9)	**0,002**[b]
Chu vi vòng mông (cm)	88,0 (84,0 - 91,3)	88,0 (84,0 - 92,3)	0,628[b]
WHR	0,84 (0,80 - 0,87)	0,86 (0,81 - 0,90)	**<0,0001**[b]
Huyết áp tối đa (mmHg)	110 (100 - 128)	120 (110 - 138)	**<0,0001**[b]
Huyết áp tối thiểu (mmHg)	70 (65 - 80)	80 (70 - 85)	**<0,0001**[b]
Cholesterol tổng số (mmol/L)	4,2 (3,9 - 4,9)	4,6 (4,1 - 5,0)	**<0,0001**[b]
HDL-C (mmol/L)	1,23 (0,99 - 1,60)	1,19 (0,97 - 1,60)	**<0,0001**[b]
LDL-C (mmol/L)	2,79 (2,31 - 3,31)	3,10 (2,64 - 3,70)	0,103[b]
Triglyceride (mmol/L)	1,34 (1,0 - 2,10)	1,80 (1,12 - 2,55)	**<0,0001**[b]
FPG (mmol/L)	4,5 (4,0 - 4,9)	5,9 (5,5 - 6,1)	**<0,0001**[b]
Glucose 2 giờ (mmol/L)	5,1 (4,6 - 5,9)	6,8 (5,6 - 8,4)	**<0,0001**[b]

[a] *So sánh tỉ lệ giữa hai nhóm bằng χ^2 test.*

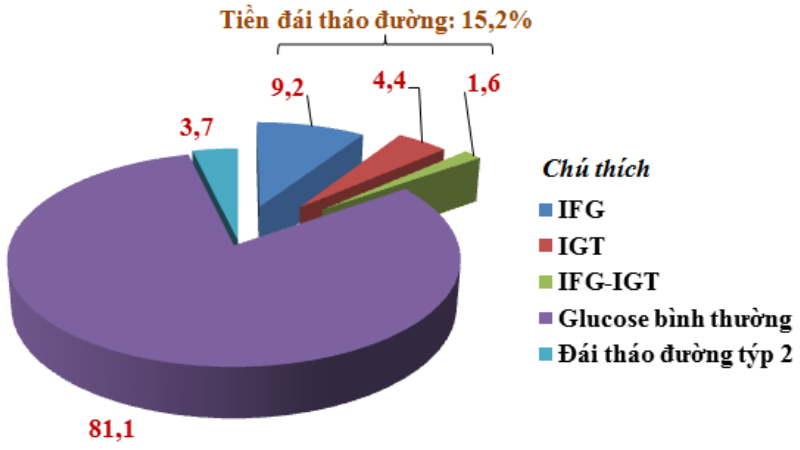
[b] *Các biến không phân phối chuẩn được biểu diễn bằng trung vị (25% - 75%).*

P nhận được từ kiểm định Mann-Withney-U test.

Kết quả Bảng 3.2 cho thấy: nhóm tiền ĐTĐ có tỉ lệ sống ở khu vực thành thị (11,7%), tuổi (53 tuổi), BMI (21,5 kg/m^2), chu vi vòng eo (75,0 cm), WHR (0,86), huyết áp tối đa (120 mmHg), huyết áp tối thiểu (80 mmHg), cholesterol tổng số (4,6 mmol/L), triglyceride (1,80 mmol/L), FPG (5,9 mmol/L) và glucose 2 giờ (6,8 mmol/L) cao hơn và HDL-C (1,19 mmol/L) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng với $P < 0,05$. Không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ về giới tính, chiều cao, cân nặng, tỉ lệ mỡ cơ thể, chu vi vòng mông, LDL-C ($P > 0,05$).

3.2. Thực trạng tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

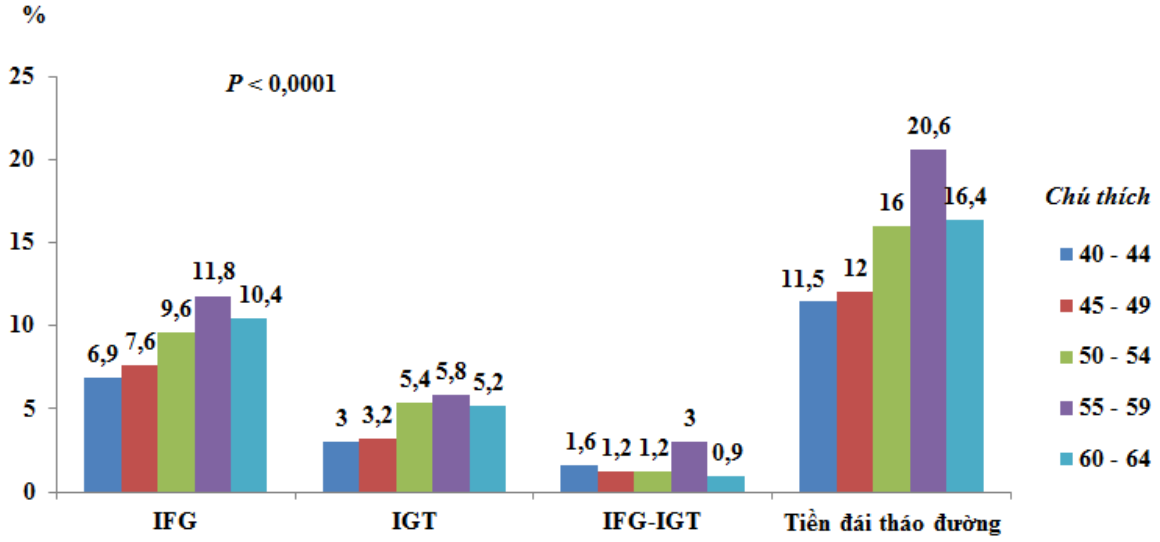
Từ 2710 người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam, nghiên cứu tiến hành xác định thực trạng tiền ĐTĐ gồm tỉ lệ tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ theo ADA năm 2003 [88] dựa vào nồng độ FPG và nồng độ glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT. Kết quả tỉ lệ tiền ĐTĐ và các nhóm IFG, IGT, kết hợp IFG-IGT được thể hiện ở Hình 3.1.



Hình 3.1. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam (%)

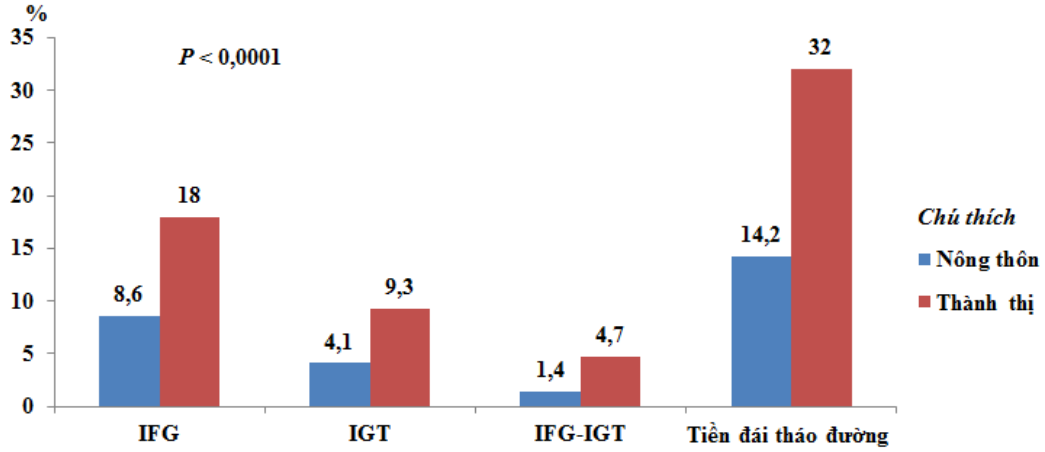
Kết quả Hình 3.1 cho thấy tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam là 15,2%. Trong đó, tỉ lệ cao nhất là ở nhóm IFG chiếm 9,2%; tiếp đến là nhóm IGT chiếm 4,4%; còn nhóm kết hợp IFG-IGT chiếm tỉ lệ thấp nhất là 1,6%.

Kết quả trong từng nhóm phân loại theo nhóm tuổi, nơi sống và giới tính được thể hiện ở Hình 3.2, Hình 3.3, Hình 3.4.



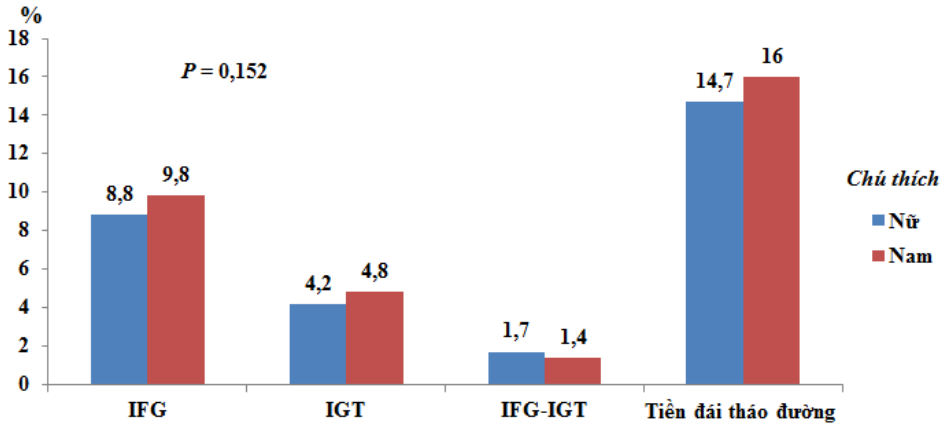
Hình 3.2. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam theo nhóm tuổi

Tỉ lệ tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ tăng dần theo nhóm tuổi (Hình 3.2). Cụ thể, tỉ lệ tiền ĐTĐ thấp nhất ở nhóm 40 - 44 tuổi (11,5%), cao nhất ở nhóm 55 - 59 tuổi (20,6%), sau đó giảm ở nhóm 60 - 64 tuổi (16,4%). Theo nhóm tuổi, tỉ lệ IFG cao nhất, còn tỉ lệ kết hợp IFG-IGT thấp nhất. Sự khác biệt giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $P < 0,0001$.



Hình 3.3. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam theo nơi sống

Tỉ lệ tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ ở vùng thành thị cao hơn 2 lần so với vùng nông thôn có ý nghĩa thống kê ($P < 0,0001$) (Hình 3.3). Cụ thể: tỉ lệ tiền ĐTĐ ở thành thị là 32%, trong khi tỉ lệ này ở nông thôn là 14,2%. Tuy nhiên do phần lớn đối tượng nghiên cứu ở nông thôn (94,5%) nên tỉ lệ tiền ĐTĐ của người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam là 15,2%. Tỉ lệ IFG, IGT, kết hợp IFG-IGT ở nông thôn là 8,6%; 4,1% và 1,4%; tương ứng ở thành thị là 18,0%; 9,3% và 4,7%.



Hình 3.4. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam theo giới tính

Tỉ lệ tiền ĐTĐ, IFG, IGT và kết hợp IFG-IGT không có sự khác biệt giữa nam và nữ (P = 0,152). Ở nam, tỉ lệ IFG, IGT, kết hợp IFG-IGT và tiền ĐTĐ là 16%; 9,8%; 4,8% và 1,4%, cao hơn không đáng kể so với ở nữ giới là 14,7%; 8,8%; 4,2% và 1,7%, tương ứng.

So với các nước trên thế giới, tỉ lệ tiền ĐTĐ trong nghiên cứu này khá tương đồng với tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người Trung Quốc năm 2008 (15,5%) [153]. Tỉ lệ này cao hơn tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người Nauru năm 2003 (13,7%) [90]; ở người Ấn Độ năm 2011 (8,3 - 14,6%) [27]. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người Tây Ban Nha năm 2009 là 14,8% với tỉ lệ IFG, IGT và kết hợp IFG-IGT tương ứng là 3,4%; 9,2% và 2,2% [128]. Tuy nhiên, tỉ lệ tiền ĐTĐ trong nghiên cứu này thấp hơn nghiên cứu trên người Mỹ năm 2008 (26,2%) [86].

Theo thống kê của IDF năm 2009, tỉ lệ IGT khác nhau theo từng vùng: châu Phi (8,1%), châu Âu (8,9%), Trung Đông và Bắc Phi (8,2%), Bắc Mỹ và Caribean (10,4%), Nam và Trung Mỹ (7,5%), Đông Nam châu Á (6,2%), Tây Thái Bình Dương (7,7%) [46]. Tại châu Âu năm 2009, tỉ lệ IGT khác nhau theo từng quốc gia: Ba Lan (16,9%), Đan Mạch (15,2%), Na Uy (8,6%), Phần Lan (8,5%), Hi lạp (7,4%). Tại châu Á năm 2001, tỉ lệ tiền ĐTĐ ở Ấn Độ là 13%; ở Trung Quốc là 7,3%; ở Albania là 2,6% [79]. Trong đó, tỉ lệ IFG tại Hàn Quốc năm 2001 là 23,9%; tại Thái Lan năm 2009 là 10,6% [25]. Sự khác biệt về thành phần cơ thể đặc biệt là khối lượng và thể tích mỡ nội tạng có thể là nguyên nhân gây ra sự khác biệt về tỉ lệ tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ giữa các dân tộc khác nhau. Ngoài ra, đặc điểm sinh lí về dung nạp glucose và nồng độ insulin lúc đói thấp hơn cũng có thể dẫn đến nguy cơ tiền ĐTĐ cao hơn [100].

Tại Việt Nam, kết quả điều tra toàn quốc năm 2012 trên đối tượng từ 30 - 64 tuổi tại 6 vùng sinh thái cho thấy tỉ lệ gồm IGT và kết hợp IFG-IGT là 13,7%. Trong đó, tỉ lệ này khác nhau ở các khu vực: 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%) [20]. Tuy nhiên, nghiên cứu điều tra toàn quốc lại sử dụng xét nghiệm máu mao mạch, còn nghiên

cứu này sử dụng máu tĩnh mạch để xác định glucose huyết. Mẫu máu tĩnh mạch và mao mạch sẽ đưa ra kết quả tương tự trong tình trạng FPG, nhưng khác nhau trong nghiệm pháp OGTT. Trong đó, nhiều nghiên cứu báo cáo, xét nghiệm glucose huyết trong máu tĩnh mạch cho kết quả chuẩn xác hơn [146].

Tỉ lệ chung của IGT và kết hợp IFG-IGT trong nghiên cứu này là 6,0%. Tỉ lệ này cao hơn nghiên cứu tiến hành tại 4 thành phố lớn là: Hà Nội, Hải Phòng, Đà Nẵng và thành phố Hồ Chí Minh ở người 30 - 64 tuổi năm 2001 của Bệnh viện Nội tiết Trung ương (5,1%), thấp hơn tỉ lệ năm 2006 trên cả nước (7,3%) [6].

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tiền ĐTĐ cao hơn so với nghiên cứu tại Đắc Lắc năm 2010 (12,4%) [16]. Theo nghiên cứu của Phan Hướng Dương và cs năm 2012 trên 1800 người thừa cân tại thành phố Hải Phòng cho thấy tỉ lệ tiền ĐTĐ là 26,8%. Tỉ lệ tiền ĐTĐ tăng cao theo tuổi, BMI, tăng huyết áp và tiền sử gia đình mắc ĐTĐ. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở nhóm tuổi: 30 – 39 tuổi, 40 - 59 tuổi và 50 - 59 tuổi tương ứng là 21,7%; 23,5% và 30,5% [13].

Nghiên cứu của Doãn Thị Tường Vi năm 2011 trên 2500 bệnh nhân đến khám sức khỏe tại bệnh viện 19-8 cho thấy: tỉ lệ IFG là 12,4%, trong đó ở nam (14,8%) cao hơn ở nữ (6,6%) với $P < 0,001$. Tỉ lệ này là tương đối cao và có thể tăng nhanh trong thời gian tới nếu không có biện pháp tuyên truyền và phòng tránh phù hợp [22].

Kết quả nghiên cứu của Đỗ Thị Ngọc Diệp và cs năm 2012 khảo sát ở người 30 - 69 tuổi tại thành phố Hồ Chí Minh cho thấy trong 8 năm (2001 - 2008) tỉ lệ IFG tăng hơn 3 lần (từ 5,5% lên 16,4%) và tỉ lệ IGT năm 2008 là 10,8% [11]. Tỉ lệ các loại tiền ĐTĐ tăng dần nhóm tuổi: 30 - 39 tuổi, 40 - 49 tuổi, 50 - 59 tuổi, 60 - 69 tuổi với tỉ lệ IFG tương ứng là 11,4%; 15,6%; 18,5% và 17,9%; còn tỉ lệ IGT tương ứng là: 3,6%; 8,3%; 12,0% và 17,3%. Tỉ lệ các dạng tiền ĐTĐ ở thành thị cao hơn ở nông thôn với tỉ lệ IFG là 16,9% và 13,3%; và tỉ lệ IGT là 11,4% và 6,6%, tương ứng [12].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Cúc và cs năm 2008 tại thành phố Đà Nẵng cho thấy: tỉ lệ IFG và IGT tương ứng là 3,7% và 15,0%; trong đó, không có

sự khác biệt về tỉ lệ IFG giữa nam và nữ; nhưng tỉ lệ IGT ở nữ (17,1%) cao nhiều ở nam (10,7%) với $P < 0,05$ [9].

Tỉ lệ tiền ĐTĐ khác nhau theo nhóm tuổi, đặc biệt cao ở người từ 50 tuổi trở lên và tỉ lệ này ở vùng thành thị cũng cao hơn so với vùng nông thôn được quan sát ở nhiều nước trên thế giới. Nghiên cứu của Sekikawa và cs năm 2000 cũng xác nhận tỉ lệ tiền ĐTĐ ở vùng thành thị cao gấp 2 lần ở vùng nông thôn. Tỉ lệ IGT tăng dần theo nhóm tuổi: 40 - 49 tuổi, 50 - 59 tuổi, 60 - 69 tuổi. Cụ thể tỉ lệ IGT theo nhóm tuổi ở ở nam là 6,9%; 9,4%; 14,9% và tỉ lệ IGT tương ứng ở nữ là 11,9%; 12,4% và 20,0% [123]. Tỉ lệ tiền ĐTĐ cao đặc biệt từ 50 tuổi trở lên, phù hợp với khuyến cáo chung của ADA nên sàng lọc phát hiện sớm tiền ĐTĐ ở nhóm tuổi ≥ 50 tuổi.

Sự khác biệt về tỉ lệ tiền ĐTĐ giữa các năm và các lứa tuổi nghiên cứu cũng có thể giải thích bởi: 5 - 10% người tiền ĐTĐ chuyển thành ĐTĐ mỗi năm, với cùng tỉ lệ tương tự trở về mức bình thường. Thêm vào đó, người tiền ĐTĐ có thể trì hoãn hoặc không phát triển ĐTĐ týp 2 bằng cách giảm cân, tăng hoạt động thể lực và chế độ dinh dưỡng hợp lý [134]. Sự chênh lệch tỉ lệ tiền ĐTĐ giữa thành thị và nông thôn là do quá trình đô thị hóa đang diễn ra nhanh chóng có liên quan với sự thay đổi lối sống dẫn đến ít hoạt động thể lực, dinh dưỡng không hợp lí và béo phì. Đây là những yếu tố nguy cơ được báo cáo có liên quan đến phát triển tiền ĐTĐ và bệnh ĐTĐ týp 2. Còn ở vùng nông thôn, phần lớn người dân vẫn duy trì thói quen sinh hoạt, lối sống truyền thống, vì vậy, tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người dân vùng nông thôn thấp hơn khoảng 2 lần so với vùng thành thị.

Tỉ lệ tiền ĐTĐ không khác nhau giữa nam và nữ trong nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của Doãn Thị Tường Vi năm 2011 [22], Soriguer năm 2012 [128], Kim năm 2011 [91], Yang năm 2010 [153] và Son năm 2011 [133].

Sự khác biệt về tỉ lệ tiền ĐTĐ giữa các nghiên cứu và sự chênh lệch về tỉ lệ IFG và IGT có thể còn do sự khác biệt về tiêu chuẩn chẩn đoán. Trong nghiên cứu này sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán tiền ĐTĐ của ADA năm 2003 [89], trong khi hầu hết các nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO năm 1999 [144]. Tỉ lệ tiền ĐTĐ trong nghiên cứu này giảm đáng kể khi sử dụng tiêu chuẩn phân loại tiền

ĐTĐ của WHO năm 1999 còn 9,0% với tỉ lệ IFG, IGT và kết hợp IFG-IGT tương ứng là 3,0%; 5,4% và 0,6%. Một số nghiên cứu cũng đã báo cáo sự gia tăng 2 - 3 lần trong tỉ lệ IFG sử dụng tiêu chuẩn của ADA năm 2003 so sánh với tiêu chuẩn của WHO năm 1999 [37]. Để gia tăng giá trị dự báo tiền ĐTĐ, góp phần cảnh báo nguy cơ và phục vụ cho công tác dự phòng, Bộ Y tế năm 2014 đã khuyến cáo sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán tiền ĐTĐ của ADA năm 2003 [26].

Tóm lại, tỉ lệ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ADA năm 2003 là 15,2%. Tính trên toàn mẫu, tỉ lệ tiền ĐTĐ cao nhất ở nhóm IFG (9,2%), tiếp đến là nhóm IGT (4,4%), còn nhóm kết hợp IFG-IGT chiếm tỉ lệ thấp nhất (1,6%). Theo nhóm tuổi, tỉ lệ tiền ĐTĐ, IFG, IGT và kết hợp IFG-IGT đặc biệt cao từ 50 tuổi trở lên. Tỉ lệ tiền ĐTĐ ở thành thị cao gấp 2,25 lần so với nông thôn. Tỉ lệ tiền ĐTĐ giảm đáng kể khi sử dụng tiêu chuẩn phân loại tiền ĐTĐ của WHO năm 1999 còn 9,0% với tỉ lệ IFG, IGT và kết hợp IFG-IGT tương ứng là 3,0%; 5,4% và 0,6%.

3.3. Mối liên quan của một số yếu tố môi trường với tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 là bệnh di truyền đa nhân tố, trong đó có yếu tố môi trường. Một số yếu tố môi trường sử dụng trong nghiên cứu bao gồm đặc điểm kinh tế - xã hội (tuổi, giới tính, nơi sống, mức độ lao động, trình độ học vấn, hôn nhân, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, mức thu nhập), đặc điểm ăn uống (bữa phụ, mức độ ăn, ăn mặn, món ưa thích, thời gian ăn, ăn sáng, uống rượu, hút thuốc), hoạt động thể lực (thời gian xem tivi, ngồi, ngủ trưa, ngủ tối, thể thao tích cực), béo phì, huyết áp và lipid máu.

Các đối tượng của nghiên cứu bệnh - chứng được lấy hoàn toàn từ nghiên cứu cắt ngang giúp gia tăng lực mẫu cho nghiên cứu. Tuy nhiên, do tỉ lệ mắc tiền ĐTĐ không đồng nhất giữa các nhóm tuổi và giới tính trong nghiên cứu này và các nghiên cứu đã báo cáo [10], [22], đồng thời có sự khác biệt về đặc điểm giữa nam và nữ trong nghiên cứu cắt ngang (Bảng 3.1) nên trong các phân tích hồi quy logistic xác định ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ đã được điều chỉnh theo tuổi và giới tính nhằm hạn chế những sai số này.

3.3.1. Đặc điểm kinh tế - xã hội

Mối liên quan giữa đặc điểm kinh tế - xã hội bao gồm: tuổi, giới tính, nơi sống, mức độ lao động, trình độ học vấn, hôn nhân, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, mức thu nhập với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam điều chỉnh theo tuổi và giới tính được trình bày ở Bảng 3.3.

Bảng 3.3. Mối liên quan của đặc điểm kinh tế - xã hội với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Đặc điểm		**Nhóm chứng (n = 2199)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 411)**	**OR (95% CI)**	***P***
Tuổi				1,19 (1,1 - 1,3)	**< 0,0001**
Giới tính	Nữ	1446 (65,8%)	259 (63,0%)	1	
	Nam	752 (34,2%)	152 (37,0%)	1,13 (0,9 - 1,4)	0,276
Nơi sống	Nông thôn	2106 (95,8%)	363 (88,3%)	1	
	Thành thị	93 (4,2%)	48 (11,7%)	2,76 (1,9 - 4,0)	**< 0,0001**
Lao động	Nhẹ	431 (19,6%)	92 (22,4%)	1	
	Nặng	1768 (80,4%)	319 (77,6%)	0,90 (0,7 - 1,1)	0,415
Trình độ học vấn	Tiểu học	220 (10,0%)	42 (10,2%)	1	
	Trung học cơ sở	1368 (62,2%)	255 (62,0%)	1,11 (0,8 - 1,6)	0,575
	Phổ thông trung học	286 (13,0%)	51 (12,4%)	1,16 (0,7 - 1,9)	0,533
	Cao đẳng trở lên	325 (14,8%)	63 (15,3%)	1,12 (0,7 - 1,7)	0,623
Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ	Không	2016 (96,6%)	377 (94,5%)	1	
	Có	71 (3,4%)	22 (5,5%)	1,77 (1,1 - 2,9)	**0,023**
Hôn nhân	Có vợ/chồng	2014 (91,6%)	366 (89,1%)	1	
	Độc thân	34 (1,5%)	14 (3,4%)	2,28 (1,2 - 4,3)	**0,012**
	Khác	151 (6,9%)	31 (7,5%)	1,06 (0,7 - 1,6)	0,79
Mức thu nhập	Mức 1	566 (25,7%)	93 (22,6%)	1	
	Mức 2	569 (25,9%)	117 (28,5%)	1,27 (0,9 - 1,7)	0,12
	Mức 3	530 (24,1%)	92 (24,4%)	1,07 (0,8 - 1,5)	0,679
	Mức 4	534 (24,3%)	109 (26,5%)	1,21 (0,9 - 1,6)	0,223

Số liệu các nhóm biểu thị dạng n (%). n là tổng số lượng mẫu lớn nhất thu được.

OR (95% CI) và P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Kết quả Bảng 3.3 cho thấy, một số đặc điểm kinh tế - xã hội có liên quan với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam gồm: tuổi (OR = 1,19; *P* < 0,0001), nơi sống thành thị (OR = 2,76; *P* < 0,0001), tiền sử gia đình mắc ĐTĐ (OR = 1,77;

P = 0,023) và độc thân (OR = 2,28; *P* = 0,012). Nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của các đặc điểm: giới tính, mức độ lao động, trình độ học vấn, mức thu nhập với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

Nghiên cứu tiến hành phân tích mối liên quan của các đặc điểm kinh tế - xã hội với các loại tiền ĐTĐ. Kết quả được trình bày ở Phụ lục 4 - Bảng 1 và Bảng 3.4.

Bảng 3.4. Một số đặc điểm kinh tế - xã hội có liên quan với các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Đặc điểm		**Nhóm chứng**	**Nhóm tiền ĐTĐ**	**OR (95% CI)**	***P***
IFG		**n = 2199**	**n = 248**		
Tuổi				1,18 (1,1 - 1,3)	**0,001**
Nơi sống	Nông thôn	2106 (95,8%)	221 (89,1%)	1	
	Thành thị	93 (4,2%)	27 (10,9%)	2,55 (1,6 - 4,0)	**< 0,0001**
IGT		**n = 2199**	**n = 120**		
Tuổi				1,21 (1,1 - 1,4)	**0,008**
Nơi sống	Nông thôn	2106 (95,8%)	106 (88,3%)	1	
	Thành thị	93 (4,2%)	14 (11,7%)	2,70 (1,5 - 4,9)	**< 0,0001**
Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ	Không	2016 (96,6%)	108 (93,1%)	1	
	Có	71 (3,4%)	8 (6,9%)	2,27 (1,1 - 4,9)	**0,035**
Mức thu nhập	Mức 1	566 (25,7%)	26 (21,7%)	1	
	Mức 2	569 (25,9%)	43 (35,8%)	1,66 (1,0 - 2,7)	**0,049**
	Mức 3	530 (24,1%)	20 (16,7%)	0,83 (0,5 - 1,5)	0,573
	Mức 4	534 (24,3%)	31 (25,8%)	1,21 (0,7 - 2,1)	0,485
Kết hợp IFG-IGT		**n = 2199**	**n = 43**		
Nơi sống	Nông thôn	2106 (95,8%)	36 (83,7%)	1	
	Thành thị	93 (4,2%)	7 (16,3%)	4,24 (1,8 - 9,9)	**0,001**
Hôn nhân	Có vợ/chồng	2014 (91,6%)	36 (83,7%)	1	
	Độc thân	34 (1,5%)	4 (9,3%)	6,10 (1,3 - 28,6)	**0,022**
	Khác	151 (6,9%)	3 (7,0%)	0,98 (0,3 - 3,3)	0,981
Trình độ học vấn	Tiểu học	220 (10%)	9 (20,9%)	1	
	Trung học cơ sở	1368 (62,2%)	18 (41,9%)	0,34 (0,2 - 0,8)	**0,012**
	Phổ thông trung học	286 (13,0%)	4 (9,3%)	0,39 (0,1 - 1,3)	0,134
	Cao đẳng trở lên	325 (14,8%)	12 (27,9%)	0,99 (0,4 - 2,5)	0,996

Số liệu các nhóm biểu thị dạng n (%). n là tổng số lượng mẫu lớn nhất thu được.

OR (95% CI) và P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Kết quả phân tích nhận thấy có mối liên quan của một số đặc điểm kinh tế - xã hội với IFG, IGT và kết hợp IFG-IGT. Cụ thể: các yếu tố liên quan với IFG gồm: tuổi (OR = 1,18; *P* = 0,001), nơi sống thành thị (OR = 2,55; *P* < 0,0001). Các yếu tố liên quan đến IGT gồm: tuổi (OR = 1,21; *P* = 0,008), nơi sống thành thị (OR = 2,70*;* *P* < 0,0001), tiền sử gia đình mắc ĐTĐ (OR = 2,27*;* *P* = 0,035) và thu nhập mức 2 (OR = 1,66*;* *P* = 0,049). Và các yếu tố liên quan với kết hợp IFG-IGT gồm: nơi sống thành thị (OR = 4,24; *P* = 0,001), tình trạng độc thân (OR = 6,10; *P* = 0,022), trình độ trung học cơ sở (OR = 0,34*;* *P* = 0,012).

Nhiều nghiên cứu đã báo cáo, tuổi là yếu tố nguy cơ của tiền ĐTĐ. Nghiên cứu của Anjana và cs trên đối tượng > 20 tuổi năm 2011 nhận thấy có mối liên quan của tuổi với tiền ĐTĐ (OR = 1,20; *P* < 0,001) [27]. Nghiên cứu của Son và cs trên đối tượng > 15 tuổi tại thành phố Hồ Chí Minh đã báo cáo IFG có liên quan với tuổi (OR = 1,8; 95% CI = 1,1 - 3,1) [127]. Nguy cơ tiền ĐTĐ tăng theo độ tuổi đặc biệt từ 50 tuổi trở lên. Điều này là do khi tuổi tăng lên tương ứng với mức độ lão hoá tăng, chức năng nội tiết suy giảm, cùng với đó là suy giảm khả năng bài tiết insulin của tế bào β tuyến tụy. Đồng thời sự nhạy cảm với kích thích insulin của tế bào giảm do liên quan đến béo phì và ít hoạt động thể lực [127]. Theo thời gian, tế bào β không bài tiết đủ insulin cần thiết để bù đắp cho sự gia tăng kháng insulin. Khác với châu Âu - nơi dân số già đang tác động mạnh nhất đến tỉ lệ tiền ĐTĐ và ĐTĐ, ở các nước châu Á, tiền ĐTĐ và bệnh ĐTĐ khởi phát sớm ở người trẻ có thể do liên quan đến sự suy giảm trong nội cân bằng glucose. Những người trưởng thành ở Thái Lan, Trung Quốc và Việt Nam có tăng glucose huyết và insulin sau ăn rõ rệt hơn ở người châu Âu cùng độ tuổi, gợi ý sự suy giảm trong mức độ nhạy cảm insulin [142].

Nghiên cứu này cũng nhận thấy tỉ lệ tiền ĐTĐ đặc biệt cao ở vùng thành thị. Những người sống ở vùng thành thị có nguy cơ tiền ĐTĐ tăng 2,76 lần so với người sống ở vùng nông thôn (*P* < 0,0001). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Kim và cs năm 2006 đã báo cáo IFG có liên quan với nơi sống (OR = 1,62; 95% CI = 1,4 - 1,9) [92]. Tỉ lệ cao của tiền ĐTĐ ở thành thị so với nông thôn được quan sát thấy ở các nước trên thế giới đặc biệt là các nước đang phát triển. Đô thị hóa có liên quan

với sự thay đổi lối sống như ít hoạt động thể lực, dinh dưỡng không hợp lí dẫn đến béo phì và gia tăng kháng insulin. Đây là những yếu tố làm tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ và bệnh ĐTĐ týp 2.

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ người có tiền sử gia đình mắc ĐTĐ trong nhóm chứng là 3,3%; trong khi đó, tỉ lệ này ở nhóm tiền ĐTĐ là 5,5%. Sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới tính thì nhận thấy tiền sử gia đình mắc ĐTĐ làm tăng 77% nguy cơ tiền ĐTĐ. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu trên các quần thể khác như: người Thuỵ Điển theo nghiên cứu của Hilding năm 2006 (OR = 1,5 - 2,9) [78], người Trung Quốc theo nghiên cứu của Yang năm 2010 (OR = 1,32; *P* = 0,001) [153] và người Ấn Độ theo nghiên cứu của Anjana năm 2011 (OR = 1,2; *P* = 0,045) [27]. Wagner và cs năm 2013 cũng xác định có mối liên quan của tiền sử gia đình mắc ĐTĐ với tiền ĐTĐ ở người Đức sau khi điều chỉnh theo tuổi, giới tính (OR = 1,26; 95% CI = 1,1 - 1,4) [139]. Phân tích theo các loại tiền ĐTĐ, nghiên cứu cũng nhận thấy tiền sử gia đình mắc ĐTĐ có liên quan với IFG (OR = 1,37; 95% CI = 1,2 - 1,6), IGT (OR = 1,25; 95% CI = 1,1 - 1,5) và kết hợp IFG-IGT (OR = 1,64; 95% CI = 1,4 - 1,9) [139]. Theo nghiên cứu của bệnh viện Nội tiết Trung ương năm 2002, tỉ lệ IGT ở nhóm người có tiền sử gia đình mắc ĐTĐ là 11,9% cao hơn nhóm người không có tiền sử gia đình mắc ĐTĐ là 10,8% và tiền sử gia đình mắc ĐTĐ làm tăng nguy cơ mắc IGT lên 1,65 lần [3]. Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ được xem là một yếu tố có mối liên quan mạnh và độc lập đối với tiền ĐTĐ, do tiền sử gia đình mắc ĐTĐ liên quan đến di truyền các gen ảnh hưởng đến suy giảm tiết insulin và kháng insulin gây nên tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2.

Nghiên cứu này chỉ nhận thấy mối liên quan của tình trạng độc thân với nguy cơ tiền ĐTĐ (OR = 2,28; *P* = 0,012). Ngoài ra, tình trạng độc thân còn làm tăng nguy cơ bị kết hợp IFG-IGT lên 6,19 lần (*P* = 0,001). Điều này có thể giải thích là do những người độc thân, không chịu áp lực từ công việc gia đình, chăm sóc con cái, họ có nhiều thời gian nhàn rỗi hơn, dẫn đến giảm hoạt động thể lực làm tăng nguy cơ tiền ĐTĐ.

Kết quả nghiên cứu chỉ nhận thấy người học trung học cơ sở giảm 34% nguy cơ mắc kết hợp IFG-IGT so với người học tiểu học (*P* = 0,012) và những người có thu nhập mức 2 tăng nguy cơ mắc IGT 1,66 lần so với người có thu nhập mức 1 (*P* = 0,049). Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với nghiên cứu của Soriguer và cs năm 2012 trên người Tây Ban Nha với trình độ học vấn thấp làm tăng nguy cơ ĐTĐ là 1,66 lần [128]. Một số nghiên cứu khác cũng báo cáo mức thu nhập là yếu tố nguy cơ tiền ĐTĐ [27], [153]. Trình độ học vấn là một yếu tố của tình trạng kinh tế xã hội và trình độ học vấn càng cao có liên quan với mức độ thấp của nguy cơ tim mạch, cũng như béo phì, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp [122]. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của trình độ học vấn và mức thu nhập với tiền ĐTĐ trong toàn mẫu. Điều này có thể giải thích là do đối tượng của nghiên cứu này là người 40 - 64 tuổi, nơi sống chủ yếu là nông thôn (94,5%). Phần lớn trình độ học vấn là hết cấp 2 (~ 62%), số lượng người có trình độ học vấn cao ít và các mức thu nhập phân bố đều, không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ.

Như vậy, có mối liên quan mạnh của điểm kinh tế - xã hội với tiền ĐTĐ (tuổi, nơi sống thành thị, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, tình trạng độc thân), IFG (tuổi, nơi sống thành thị), IGT (tuổi, nơi sống thành thị, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, thu nhập mức 2), kết hợp IFG-IGT (nơi sống thành thị, tình trạng độc thân, học trung học cơ sở) ở người 40 -64 tuổi tại Hà Nam. Trong đó, các yếu tố làm tăng cao nguy cơ tiền ĐTĐ như: nơi sống thành thị (OR = 2,55 - 4,24), tình trạng độc thân (OR = 2,28 - 6,1), tiền sử gia đình mắc ĐTĐ (OR = 1,77 - 2,31), thu nhập khoảng tứ phân vị thứ 2 (OR = 1,66); còn học trung học cơ sở làm giảm nguy cơ kết hợp IFG-IGT (OR = 0,34). Nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của giới tính, mức độ lao động với tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ.

3.3.2. Đặc điểm ăn uống

Kết quả phân tích mối liên quan của đặc điểm ăn uống với tiền ĐTĐ trong mô hình hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam được trình bày ở Bảng 3.5.

Bảng 3.5. Mối liên quan của đặc điểm ăn uống với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Đặc điểm ăn uống		Nhóm chứng (n = 2199)	Nhóm tiền ĐTĐ (n = 411)	OR (95% CI)	*P*
Bữa phụ	Không	743 (33,8%)	126 (30,6%)	1	
	Có	1456 (66,2%)	283 (69,4%)	2,05 (0,9 - 4,4)	0,059
Mức độ ăn	Bình thường	1848 (84,5%)	351 (86,1%)	1	
	No	277 (12,7%)	43 (10,5%)	0,85 (0,6 - 1,2)	0,333
	Ít	62 (2,8%)	14 (3,4%)	1,13 (0,6 - 2,0)	0,697
Ăn mặn	Bình thường	1823 (83,3%)	330 (82,7%)	1	
	Mặn	366 (16,7%)	69 (17,3%)	1,12 (0,7 - 1,4)	0,558
Món ưa thích	Luộc	1319 (60,7%)	241 (60,1%)	1	
	Rán/xào/nướng	855 (39,3%)	160 (39,9%)	1,09 (0,8 - 1,3)	0,965
Thời gian ăn	Đúng giờ	1423 (65,9%)	254 (64,3%)	1	
	Thất thường	735 (34,1%)	141 (35,7%	1,12 (0,9 - 1,4)	0,317
Ăn sáng	Thường xuyên	1121 (51,3%)	208 (51%)	1	
	Thỉnh thoảng	864 (39,5%)	164 (40,2%)	1,04 (0,8 - 1,3)	0,720
	Bỏ bữa	202 (9,2%)	36 (8,8%)	0,98 (0,7 - 1,5)	0,925
Hút thuốc	Không hút	1632 (74,2%)	297 (72,3%)	1	
	Hiện hút	363 (16,5%)	64 (15,5%)	0,89 (0,6 - 1,4)	0,596
	Trước hút	204 (9,3%)	50 (12,2%)	1,18 (0,7 - 1,9)	0,489
Uống rượu	Không uống	1433 (65,2%)	241 (58,6%)		
	1 - 4 cốc/tháng	263 (12,9%)	58 (14,1%)	1,40 (1,0 - 2,0)	**0,045**
	> 4 cốc/tháng	503 (22,9%)	112 (27,3%)	1,58 (1,1 - 2,3)	**0,017**

Số liệu các nhóm biểu thị dạng n (%). n là tổng số lượng mẫu lớn nhất thu được.
OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.
1 cốc rượu: 50 ml rượu 30°.

Nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của các đặc điểm ăn uống: bữa phụ, mức độ ăn, ăn mặn, món ưa thích, thời gian ăn, ăn sáng, hút thuốc với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam. Thói quen uống rượu có liên quan đến tăng nguy cơ tiền ĐTĐ sau khi điều theo tuổi và giới tính với mức độ uống rượu 1 - 4 cốc/tháng là 1,40 lần (P = 0,045) và > 4 cốc/tháng là 1,58 lần (P = 0,017) so với

không uống rượu. Ngoài ra, dùng bữa phụ có xu hướng tăng nguy cơ tiền ĐTĐ với OR = 2,05 (*P* = 0,059).

Kết quả phân tích mối liên quan của một số đặc điểm ăn uống với các loại tiền ĐTĐ chỉ nhận thấy mối liên quan của thói quan uống rượu > 4 cốc/tháng với IFG sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới tính (OR = 2,21; *P* = 0,01) (Phụ lục 4 - Bảng 1 và Bảng 3.6).

Bảng 3.6. Một số đặc điểm ăn uống có liên quan với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Đặc điểm ăn uống		**Nhóm chứng (n = 2199)**	**Nhóm IFG (n = 248)**	**OR (95% CI)**	***P***
Uống rượu	Không uống	1430 (65,1%)	139 (56,1%)	1	
	1 - 4 cốc/tháng	263 (12,0%)	34 (13,7%)	1,50 (0,9 - 2,3)	0,053
	> 4 cốc/tháng	503 (22,9%)	75 (30,2%)	2,21 (1,4 - 3,6)	**0,01**

Số liệu các nhóm biểu thị dạng n (%). n là tổng số lượng mẫu lớn nhất thu được.
OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.
1 cốc rượu: 50 ml rượu 30°.

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu tại Hàn Quốc trên đối tượng sử dụng rượu làm tăng nguy cơ IFG lên 1,58 lần (95% CI = 1,1 - 2,2) so với những người không uống rượu [92]. Trong khi đó, một số nghiên cứu khác đã báo cáo uống rượu làm tăng nguy cơ ở nam giới và giảm nguy cơ ở nữ giới. Nghiên cứu của Cullmann năm 2012 tại Thụy Điển đã báo cáo uống rượu ở nam giới làm tăng nguy cơ tiền ĐTĐ 1,42 lần (95% CI = 1,0 - 2,0), trong khi ở nữ giới làm giảm nguy cơ tiền ĐTĐ 0,46 lần (95% CI = 0,2 - 0,9) [48]. Kết quả nghiên cứu của Chen và cs năm 2010 báo cáo uống rượu tăng nguy cơ tiền ĐTĐ 50% (95% CI = 1,0 - 2,2) ở nam và giảm 41% (95% CI = 0,2 - 0,8) ở nữ [96].

Tác động của rượu đến nguy cơ tiền ĐTĐ do làm tăng lượng calo dư thừa, dẫn đến béo phì, gây viêm tuyến tụy, rối loạn cân bằng trao đổi cacbonhydrate và glucose, làm suy giảm chức năng của gan [53]. Khi hấp thu một lượng lớn rượu, sẽ làm giảm hấp thu glucose dưới tác động của insulin do liên quan đến tăng kháng insulin ở các mô đích. Nghiên cứu *in vitro* xác nhận rượu làm giảm tiết insulin của

tế bào β và các chất chuyển hóa của rượu như 2,3-butanediol hoặc 1,2-propanediol ức chế chuyển hóa của các tế bào mỡ dưới kích thích của insulin [97]. Nghiên cứu của Koko năm 1995 cũng nhận thấy sự giảm số lượng tế bào β và suy giảm khối lượng đảo tụy ở chuột được điều trị ethanol [93]. Điều này có thể dẫn đến tỉ lệ cao mắc tiền ĐTĐ và bệnh ĐTĐ týp 2 ở những người uống nhiều rượu. Ngược lại, uống rượu ở mức vừa phải và ít kích thích tăng nhạy cảm insulin, cải thiện phản ứng với sự gia tăng glucose sau ăn [97]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chưa nhận thấy tác động của rượu làm giảm nguy cơ tiền ĐTĐ. Điều này có thể là do phần lớn đối tượng sử dụng rượu là nam giới (79,4%), đối tượng nữ giới sử dụng rượu chiếm tỉ lệ nhỏ (12,7%). Thêm vào đó, rượu mà các đối tượng trong nghiên cứu sử dụng chủ yếu là rượu gạo với nồng độ ethanol cao gây độc đối với cơ thể. Còn rượu mà nữ giới ở các nước phát triển sử dụng phần lớn là rượu có nồng độ ethanol thấp, làm tăng nhạy cảm insulin, có lợi cho sức khỏe.

Đặc điểm thời gian ăn uống thất thường, bỏ bữa ăn sáng được biết đến là những thói quen có hại cho sức khỏe. Tần số và chất lượng bữa ăn sáng được báo cáo có liên quan đến điều hòa sự thèm ăn, nồng độ glucose huyết và nồng độ insulin lúc đói [126]. Bữa sáng được xác định là bữa ăn quan trọng trong ngày sau thời gian dài qua đêm cơ thể cần được bổ sung chất dinh dưỡng để cung cấp năng lượng cho các hoạt động của cơ thể. Tuy nhiên, nghiên cứu của Diaz-Redondon cũng chưa tìm thấy mối liên quan giữa ăn sáng hoặc tổng lượng thức ăn tiêu thụ với tiền ĐTĐ [55]. Thực tế, trong nghiên cứu này thiếu các dữ liệu về tổng lượng thức ăn tiêu thụ, tính toán năng lượng cơ thể hấp thu, dữ liệu chỉ dừng lại ở một số đặc điểm ăn uống dựa trên phương pháp hồi tưởng.

Hầu hết các nghiên cứu xem xét hút thuốc là yếu tố nguy cơ của ĐTĐ và tiền ĐTĐ do trong khói thuốc lá có chứa 7000 hóa chất, trong đó có 70 chất gây ung thư [138]. Một số dữ liệu gợi ý cho mối quan hệ ngược lại, do thuốc lá làm tăng tiêu hao năng lượng, ức chế sự thèm ăn, do đó có thể dẫn đến BMI hoặc chu vi vòng eo

thấp, làm giảm nguy cơ ĐTĐ. Nghiên cứu của Hou và cs năm 2016 cho thấy những người hút thuốc có giá trị FPG tương đương và glucose 2 giờ thấp hơn so với những người không hút thuốc [80]. Những ảnh hưởng của thuốc lá đến chuyển hóa glucose và kháng insulin vẫn còn đang được nghiên cứu. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu này phù hợp với một số nghiên cứu khác cũng chưa nhận thấy mối liên quan của hút thuốc với tiền ĐTĐ [55], [90], [128].

Như vậy, nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của một số đặc điểm ăn uống như: bữa phụ, mức độ ăn, ăn mặn, món ưa thích, thời gian ăn, ăn sáng, hút thuốc với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới tính. Kết quả chỉ nhận thấy mối liên quan của thói quen uống rượu có liên quan đến tiền ĐTĐ và IFG (OR = 1,58 - 2,21). Bên cạnh đó, dùng bữa phụ cũng có xu hướng tăng nguy cơ tiền ĐTĐ 2,04 lần.

3.3.3. Hoạt động thể lực

Bảng 3.7 trình bày mối liên quan của một số hoạt động thể lực đến nguy cơ mắc tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

Kết quả nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của tổng thời gian xem ti vi, thời gian ngồi, thời gian ngủ trưa, thời gian ngủ tối, thời gian đi lại, thời gian thể thao tích cực với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam ($P > 0,05$).

Mặc dù, hoạt động thể lực được báo cáo làm giảm nguy cơ tiến triển tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2. Hoạt động thể lực thường xuyên giúp giảm cân, giảm mỡ nội tạng, cải thiện chức năng nội mô, kích thích hoạt động của các enzyme, tăng tính nhạy cảm của gan, cơ xương và mô mỡ đối với hoạt động của insulin [118]. Thêm vào đó, hoạt động thể lực giúp duy trì sự cân bằng giữa phản ứng viêm và kháng viêm, giúp giảm cân, giảm mỡ nội tạng, giảm LDL-C, tăng HDL-C, ổn định huyết áp, giảm nguy cơ ĐTĐ và tăng hoạt tính của insulin [26]. Nghiên cứu trên động vật xác nhận hoạt động thể lực giúp tế bào cơ tiết ra hormone irisin. Irisin được sản xuất khi vận động, kích thích chức năng sinh nhiệt trong mô mỡ và "nâu hóa" của mô mỡ trắng, giúp làm tăng tổng số năng lượng sử dụng [17].

Bảng 3.7. Mối liên quan của hoạt động thể lực với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Hoạt động thể lực		Nhóm chứng (n = 2199)	Nhóm tiền ĐTĐ (n = 411)	OR (95% CI)	*P*
Xem tivi	≤ 3 giờ	2094 (95,2%)	389 (94,6%)	1	
	> 3 giờ	105 (4,8%)	22 (5,4%)	1,14 (0,6 - 1,5)	0,796
Ngồi	≤ 4 giờ	1480 (67,3%)	279 (67,9%)	1	
	> 4 giờ	719 (32,7%)	132 (32,1%)	1,02 (0,8 - 1,2)	0,815
Ngủ trưa	< 30 phút	1092 (50,8%)	193 (48,6%)	1	
	30 - 59 phút	472 (22,0%)	81 (20,4%)	0,96 (0,7 - 1,3)	0,776
	60 - 89 phút	444 (20,7%)	91 (22,9%)	1,14 (0,9 - 1,5)	0,372
	> 90 phút	139 (6,5%)	32 (8,1%)	1,28 (0,8 - 1,9)	0,254
Ngủ tối	6 - 7 giờ	1290 (60,3%)	232 (59,3%)	1	
	≤ 6 giờ	318 (14,9%)	64 (16,4%)	1,04 (0,8 - 1,4)	0,794
	> 7 giờ	529 (24,8%)	95 (24,3%)	1,02 (0,8 - 1,3)	0,879
Đi lại	Đi bộ/xe đạp	1136 (82,0%)	189 (78,4%)	1	
	Xe máy/ô tô	249 (18,0%)	52 (21,6%)	1,36 (0,9 - 2,0)	0,113
Thể thao tích cực	Không	1900 (86,4%)	357 (86,9%)	1	
	Ít	199 (9,0%)	37 (9,0%)	0,90 (0,7 - 2,3)	0,323
	Nhiều	100 (4,6%)	17 (4,1%)	0,77 (0,7 - 1,9)	0,641

Số liệu các nhóm biểu thị dạng n (%).
OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi, giới tính và mức độ lao động.

Tại Việt Nam, theo thống kê của Guthold năm 2008, tỉ lệ ít hoạt động thể lực ở nam là 7,7% (4,7% - 10,6%), ở nữ là 8,8% (5,6% - 12,0%). Ít hoạt động thể lực tăng khi tuổi càng tăng đặc biệt từ 50 tuổi trở lên [73]. Nghiên cứu của bệnh viện Nội tiết trung ương năm 2002 cho thấy, nhóm ít vận động thể lực có nguy cơ mắc IGT cao hơn 1,4 lần so với nhóm hoạt động thể lực nhiều ($P < 0,001$) [3].

Một số nghiên cứu cũng báo cáo thời gian ngủ ít - hệ quả của lối sống hiện đại có thể là một yếu tố góp phần gây tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2. Nghiên cứu cắt ngang của Daniel và cs năm 2005 cho thấy mối liên quan của thời gian ngủ tối ít < 6 giờ với tiền ĐTĐ (OR = 1,58; 95% CI = 1,2 - 2,2) và bệnh ĐTĐ týp 2 (OR = 1,66; 95% CI = 1,2 - 2,4) [67]. Nghiên cứu trong 10 năm trên 70000 nữ y tá cho thấy thời

gian ngủ ít làm tăng 57% nguy cơ ĐTĐ [28]. Cơ chế chính xác mà thời gian ngủ ít làm gia tăng nguy cơ tiền ĐTĐ và ĐTĐ còn chưa rõ ràng. Có thể, thời gian ngủ ít liên quan đến hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, làm giảm quá trình sử dụng glucose của não, thay đổi trong trục vùng dưới đồi - tuyến yên - thượng thận cũng như suy giảm chức năng nội tiết thần kinh [61]. Nghiên cứu của Gangwisch năm 2007 đã báo cáo thiếu ngủ cấp tính liên quan đến tăng glucose huyết, giảm insulin, giảm dung nạp glucose, còn trong thiếu ngủ mãn tính nồng độ glucose huyết vẫn bình thường nhưng nồng độ insulin tăng do gia tăng kháng insulin. Đồng thời, thiếu ngủ cấp và mạn tính lại làm rối loạn điều hoà cảm giác ngon miệng, dẫn đến tăng lượng thức ăn lấy vào, tăng cân nặng, dẫn tới kháng insulin và là nguy cơ cao của tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 [61].

Dữ liệu dịch tễ học báo cáo ít hoạt động thể lực và xem ti vi nhiều làm tăng cân nặng dẫn đến thừa cân, béo phì. Xem ti vi nhiều cũng được xem là một nguy cơ cao làm giảm hoạt động thể lực, do liên quan tới thừa cân được nghiên cứu bởi Gortmarrker và cs [79].

Trong nghiên cứu này chưa nhận thấy mối liên quan của một số hoạt động thể lực với tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Diáz-Redondo năm 2015 [55], Khambalia năm 2011 [90] và Soriguer năm 2012 [128]. Điều này có thể do phần lớn đối tượng nghiên cứu ở nông thôn (94,5%), mức độ lao động nặng cao (~ 80%) và không có sự khác biệt giữa các đối tượng. Hầu hết các đối tượng nghiên cứu tham gia các hoạt động hàng ngày: làm vườn, làm ruộng, công việc nhà, chăm sóc con cháu. Thêm vào đó, mức độ hoạt động thể lực thường được xác định trong khoảng 1 tuần hoặc 1 tháng qua bộ công cụ IPAQ (International Physical Acitivity Questionnaires) dựa trên một trong ba tiêu chuẩn: 1) ≥ 3 ngày trong tuần hoạt động nặng ít nhất 20 phút/ngày; 2) ≥ 5 ngày trong tuần hoạt động trung bình ít nhất 30 phút/ngày; 3) ≥ 5 ngày trong tuần đi bộ, hoạt động nặng, đạt mức năng lượng thất nhất 600 MET-phút/tuần [73]. Tuy nhiên, việc áp dụng bộ câu hỏi này gặp nhiều khó khăn. Do đó, trong nghiên cứu này mức độ hoạt động thể lực chỉ được đánh giá thông qua một số biến đơn giản, dễ thu thập như: xem ti vi, thời gian ngồi, thời gian ngủ

trưa, thời gian ngủ tối, thể thao tích cực dựa trên phương pháp hồi tưởng. Các biến này có thể chưa phản ánh chính xác mức độ hoạt động thể lực của đối tượng nên nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của hoạt động thể lực với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

3.3.4. Béo phì, huyết áp tối đa tăng và rối loạn lipid máu

Kết quả phân tích mối liên quan của béo phì, huyết áp tối đa tăng và rối loạn lipid máu với tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ được thể hiện ở Bảng 3.8, Bảng 3.9, Phụ lục 4 - Bảng 1.

Bảng 3.8. Mối liên quan của béo phì, huyết áp tối đa tăng, rối loạn lipid máu với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Đặc điểm		**Nhóm chứng (n = 2199)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 411)**	**OR (95% CI)**	***P***
WHR				1,27 (1,1 - 1,4)	< **0,0001**
Tỉ lệ mỡ cơ thể				1,15 (1,1 - 1,2)	< **0,0001**
Huyết áp tối đa				1,15 (1,1 - 1,2)	< **0,0001**
Tình trạng dinh dưỡng	Bình thường	1658 (75,9%)	289 (70,5%)	1	
	Thừa cân	527 (24,1%)	121 (29,5%)	1,28 (1,0 - 1,6)	**0,037**
HDL-C	Bình thường	1091 (54,7%)	187 (49,9%)	1	
	Thấp	903 (45,3%)	188 (50,1%)	1,26 (1,0 - 1,6)	**0,048**
LDL-C	Bình thường	1506 (76,8%)	219 (60,2%)	1	
	Cao	454 (23,2%)	145 (39,8%)	2,12 (1,7 - 2,7)	< **0,0001**
Cholesterol tổng số	Bình thường	1677 (84,1%)	305 (81,3%)	1	
	Cao	317 (15,9%)	70 (18,7%)	1,17 (0,9 - 1,6)	0,275
Triglyceride	Bình thường	1249 (62,7%)	168 (44,8%)	1	
	Cao	742 (37,3%)	207 (55,2%)	2,0 (1,6 - 2,5)	< **0,0001**
Lipid máu	Bình thường	486 (24,4%)	62 (16,6%)	1	
	Rối loạn	1508 (75,6%)	312 (83,4%)	1,59 (1,2 - 2,1)	**0,002**

Số liệu các nhóm biểu thị dạng n (%). n là tổng số lượng mẫu lớn nhất thu được.
OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Kết quả phân tích cho thấy béo phì, huyết áp tối đa tăng và rối loạn lipid máu liên quan đến tiền ĐTĐ sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới tính là WHR tăng (OR = 1,27; *P* < 0,0001), tỉ lệ mỡ cơ thể tăng (OR = 1,15; *P* < 0,0001), huyết áp tối đa tăng (OR = 1,15; *P* < 0,0001); thừa cân (OR = 1,28; *P* = 0,037), HDL-C thấp (OR = 1,26; *P* = 0,048), LDL-C cao (OR = 2,12; *P* < 0,0001), triglyceride cao (OR = 2,0; *P* < 0,0001) và rối loạn lipid máu (OR = 1,59; *P* = 0,002).

Bảng 3.9. Một số đặc điểm béo phì, huyết áp tối đa tăng và rối loạn lipid máu liên quan với các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Đặc điểm		**Nhóm chứng**	**Nhóm tiền ĐTĐ**	**OR (95% CI)**	***P***
IFG		**n = 2199**	**n = 248**		
WHR				1,19 (1,1 - 1,4)	**0,018**
Huyết áp tối đa				1,15 (1,1 - 1,2)	**< 0,0001**
Triglyceride	Bình thường	1249 (62,1%)	107 (49,5%)	1	
	Cao	742 (37,3%)	109 (50,5%)	1,64 (1,2 - 2,1)	**0,003**
IGT		**n = 2199**	**n = 120**		
WHR				1,51 (1,2 - 1,8)	**< 0,0001**
Tỉ lệ mỡ cơ thể				2,09 (1,4 - 3,1)	**< 0,0001**
Huyết áp tối đa				1,17 (1,1 - 1,3)	**< 0,0001**
Tình trạng dinh dưỡng	Bình thường	1637 (75,6%)	78 (65,5%)	1	
	Thừa cân	527 (24,4%)	41 (34,5%)	1,60 (1,1 - 2,4)	**0,02**
HDL-C	Bình thường	1091 (54,7%)	44 (37,9%)	1	
	Thấp	903 (45,5%)	72 (62,1%)	2,08 (1,3 - 3,2)	**0,001**
LDL-C	Bình thường	1506 (76,8%)	53 (48,6%)	1	
	Cao	454 (23,2%)	56 (51,4%)	3,13 (2,0 - 4,9)	**< 0,0001**
Triglyceride	Bình thường	1249 (62,7%)	45 (38,8%)	1	
	Cao	742 (37,3%)	71 (61,2%)	2,63 (1,7 - 4,0)	**< 0,0001**
IFG-IGT		**n = 2199**	**n = 43**		
HDL-C	Bình thường	1091 (54,7%)	13 (30,2%)	1	
	Thấp	903 (45,3%)	30 (69,8%)	2,21 (1,1 - 4,5)	**0,03**
LDL-C	Bình thường	1249 (62,7%)	15 (36,6%)	1	
	Cao	742 (37,3%)	26 (63,4%)	5,0 (2,4 - 10,1)	**< 0,0001**
Triglyceride	Bình thường	1249 (62,7%)	16 (37,2%)	1	
	Cao	742 (37,3%)	27 (62,8%)	2,70 (1,4 - 5,3)	**0,004**

Số liệu các nhóm biểu thị dạng n (%). n là tổng số lượng mẫu lớn nhất thu được.

OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Kết quả nghiên cứu cho thấy mối liên quan của béo phì, huyết áp tối đa tăng và rối loạn lipid máu với các loại tiền ĐTĐ. Cụ thể: các yếu tố liên quan với IFG là WHR tăng (OR = 1,19; *P* = 0,018), huyết áp tối đa tăng (OR = 1,15; *P* < 0,0001), triglyceride cao (OR = 1,64; *P* = 0,003); với IGT là WHR tăng (OR = 1,51; *P* < 0,0001), tỉ lệ mỡ cơ thể tăng (OR = 2,09; *P* < 0,0001), huyết áp tối đa tăng (OR = 1,17; *P* < 0,0001), thừa cân (OR = 1,60; *P* = 0,02), HDL-C thấp (OR = 2,08; *P* = 0,001), LDL-C cao (OR = 3,13; *P* < 0,0001), triglyceride cao (OR = 2,63; *P* < 0,0001) và với kết hợp IFG-IGT là HDL-C thấp (OR = 2,21; *P* = 0,03), LDL-C cao (OR = 5,0; *P* < 0,0001), triglyceride cao (OR = 2,70; *P* < 0,004).

Thừa cân (BMI ≥ 23 kg/m^2 đối với người châu Á) có liên quan với tiền ĐTĐ (OR = 1,28; 95% CI = 1,1 - 1,6) và IGT (OR = 1,60; 95% CI = 1,1 - 2,4). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Kim và cs năm 2006 đã báo cáo mối liên quan của BMI và IFG (OR = 1,5; 95% CI = 1,3 - 1,7) [92]. Theo nghiên cứu của Soriguer và cs năm 2012 xác nhận BMI ≥ 30 kg/m^2 làm tăng nguy cơ mắc các loại tiền ĐTĐ như: IFG (OR = 2,8; 95% CI = 1,9 - 4,1), IGT (OR = 2,5; 95% CI = 1,9 - 3,2) và kết hợp IFG-IGT (OR = 3,4; 95% CI = 2,1 - 5,5) [128]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Hoàng Kim Ước và cs tại Kiên Giang năm 2004 cho thấy tỉ lệ IGT tăng lên khi BMI tăng, cụ thể: BMI < 23 kg/m^2 là 6,3%, còn BMI trong khoảng 23 - 29,9 kg/m^2 là 13,8% [19]. BMI là thước đo dễ dàng của thừa cân và béo phì, được sử dụng để xác định nguy cơ gây bệnh ĐTĐ và bệnh tim mạch. Thừa cân - béo phì dẫn đến tăng tích luỹ acid béo tự do ở mô mỡ cũng như các mô gan, mô cơ và mỡ nội tạng. Sự lắng đọng này làm giải phóng các adipocytokine tiền viêm như: TNF-α, IL-6, leptin và resistin, ảnh hưởng đến rối loạn cân bằng glucose nội môi, giảm phosphoryl hóa tyrosine của thụ thể insulin trong mô cơ và mô mỡ và gây ra đề kháng insulin [132]. Đồng thời, acid béo tự do tăng làm giảm adiponectin - chất ức chế sản xuất cytokine viêm và kích thích sản xuất cytokine kháng viêm (như IL-10). Sự mất cân bằng giữa phản ứng viêm và kháng viêm sẽ dẫn đến tình trạng đề kháng insulin, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu, do đó làm tăng nguy cơ tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 [109].

Tuy nhiên, các nghiên cứu của WHO đã báo cáo tỉ lệ người châu Á có nguy cơ tim mạch và ĐTĐ cao hơn nhiều ở mức BMI thấp hơn so với ngưỡng BMI chẩn

đoán thừa cân - béo phì của WHO (≥ 25 kg/m^2) [40]. WHO cũng xác định có sự khác biệt trong mối liên quan giữa BMI và tỉ lệ mỡ cơ thể giữa các nhóm dân tộc. Cùng mức độ BMI, nhưng người châu Á có tỉ lệ mỡ cơ thể cao hơn người châu Âu, sự khác biệt này cũng xảy ra trong người châu Á. Tỉ lệ mỡ cơ thể ở người Việt Nam (30,0 ± 5,2%) cao hơn so với người Nhật (24,7 ± 5,6%) trong khi không có sự khác biệt về BMI [135].

Nhiều nghiên cứu đã báo cáo chu vi vòng eo cao hoặc WHR cao (còn gọi là béo phì trung tâm) có thể là yếu tố nguy cơ phát triển tiền ĐTĐ hơn là BMI. Béo phì trung tâm làm xuất hiện nhiều mảng lipid che lấp các thụ thể tiếp nhận insulin ở tế bào đích, dẫn đến cơ quan đích (chủ yếu là mô mỡ và mô cơ) giảm nhạy cảm với insulin. Thêm vào đó, các tế bào β tuyến tụy khi dư thừa lipid sẽ dẫn đến bị nhiễm độc, gây chết tế bào. Do đó, glucose từ máu không thể thâm nhập vào cơ quan đích, làm cho glucose huyết tăng, gây tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 [6]. Theo nghiên cứu của Anjana và cs năm 2011, béo phì trung tâm có liên quan đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi (OR = 1,70; *P* < 0,0001) [27]. Theo nghiên cứu của Soriguer và cs năm 2012 xác nhận mối liên quan của WHR với IFG (OR = 2,2; 95% CI = 1,4 - 3,4), IGT (OR = 2,2; 95% CI = 1,6 - 2,9) và kết hợp IFG-IGT (OR = 4,3; 95% CI = 2,4 - 7,7) [128]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Cúc và cs năm 2011 cho thấy tỉ lệ tiền ĐTĐ ở nhóm có WHR cao tăng hơn 1,6 lần so với nhóm có WHR bình thường (*P* < 0,001) [10]. Vì vậy, tỉ lệ mỡ cơ thể cao và WHR cao có liên quan nhiều đến kháng insulin ở người châu Á hơn so với người châu Âu.

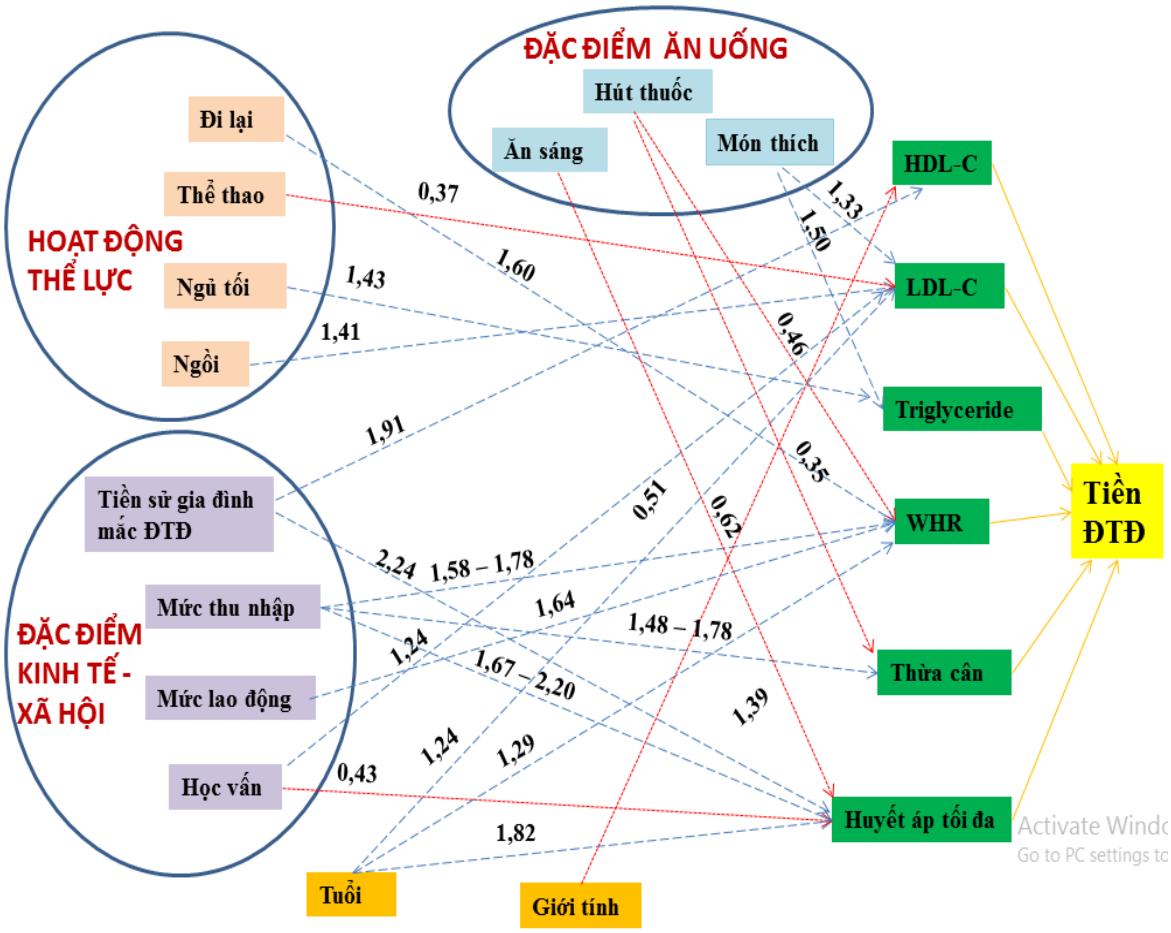
Mối liên quan của tăng huyết áp và rối loạn lipid máu với tiền ĐTĐ đã được báo cáo trước đây [55], [90]. Các bệnh này thường xảy ra cùng nhau và có xu hướng chia sẻ các yếu tố nguy cơ chung như béo phì, hoạt động thể lực và chế độ ăn nhiều chất béo [68], [158]. Nghiên cứu này cũng chỉ ra mối liên quan huyết áp tối đa tăng làm tăng nguy cơ tiền ĐTĐ 1,15 lần (*P* < 0,0001), IFG 1,15 lần (*P* < 0,0001) và IGT 1,17 lần (*P* < 0,0001). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trên người Trung Quốc (OR = 1,12; 95% CI = 1,1 - 1,2) [153], người Hàn Quốc (OR = 1,1; 95% CI = 1,0 - 1,2) [92]. Nghiên cứu Soriguer và cs báo cáo huyết áp tối đa tăng làm tăng nguy cơ IFG 1,9 lần (95% CI = 1,2 - 2,9); IGT 1,7 lần (95% CI = 1,2

- 2,3) và kết hợp IFG-IGT 2,5 lần (95% CI = 1,3 - 4,6) [128]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Cúc và cs cũng cho thấy nguy cơ mắc tiền ĐTĐ ở nhóm tăng huyết áp là 1,84 lần so với nhóm chứng [10].

Tăng huyết áp làm hệ thống renin-angiotensinaldosterone (RAAS) đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh mạch máu tăng cường, dẫn đến gia tăng tình trạng viêm. Thêm vào đó, tăng huyết áp làm giảm tiết insulin của tuyến tuỵ, dẫn đến glucose huyết tăng cao [42]. Trong khi đó, glucose huyết cao làm tăng quá trình xơ vữa động mạch, tăng trương lực máu đặc biệt ở thận, tăng dãn mạch, dẫn đến làm tăng huyết áp. Kháng insulin trong giai đoạn tiền ĐTĐ kích thích các tế bào tăng cường tiết insulin, gây tăng nồng độ insulin trong máu, tăng giữ Na^+ trong máu, cuối cùng dẫn đến tăng huyết áp. Thêm vào đó, rối loạn lipid máu cũng được xác định có liên quan đến tăng huyết áp [60].

Rối loạn lipid máu là tình trạng tăng cholesterol tổng số, triglyceride, LDL-C hoặc giảm HDL-C làm gia tăng quá trình xơ vữa động mạch. Rối loạn lipid máu và các thành phần của rối loạn gồm: HDL-C, LDL-C, triglyceride được xác định có liên quan đến tình trạng tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu Yang và cs năm 2010, có mối liên quan triglyceride cao với tiền ĐTĐ (OR = 1,2; 95% CI = 1,2 - 1,3) [153]. Nghiên cứu Soriguer và cs năm 2012 xác nhận triglyceride cao liên quan với IGT (OR = 2,0; 95% CI = 1,5 - 2,6) và với kết hợp IFG-IGT (OR = 1,9; 95% CI = 1,1 - 3,2) [128]. Theo nghiên cứu của Kim và cs năm 2006 đã báo cáo IFG liên quan với HDL-C giảm (OR = 0,64; 95% CI = 0,5 - 0,9) [92]. Kết quả nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của cholesterol tổng số với tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả Bardenheier và cs năm 2013 [29]. Các nghiên cứu cho thấy, sự gia tăng acid béo tự do kích thích gan tăng sản xuất apo-B làm tăng sản xuất lipoprotein tỷ trọng rất thấp kết hợp với cholesterol. Lipoprotein tỉ trọng rất thấp kết hợp với cholesterol và triglyceride có thể lắng đọng ở gan gây thoái hóa mỡ, lắng đọng ở cơ gây kháng insulin, lắng đọng ở các tế bào β của tuyến tụy. Đây là nguyên nhân làm giảm khả năng bài tiết insulin. Vì vậy, theo nghiên cứu của Hassan và cs, người bị rối loạn lipid máu làm tăng nguy cơ viêm tuyến tụy lên 3,96 lần [103].

Thêm vào đó, nghiên cứu cũng nhận thấy mối liên quan gián tiếp của các đặc điểm kinh tế - xã hội (tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, mức thu nhập, mức độ lao động, trình độ học vấn), đặc điểm ăn uống (ăn sáng, hút thuốc, món ưa thích) và hoạt động thể lực (thời gian ngủ tối, đi lại, thể thao, ngồi) với tiền ĐTĐ thông qua béo phì, huyết áp tối đa và rối loạn các thành phần lipid máu (Hình 3.5).



Hình 3.5. Mối liên quan của các đặc điểm môi trường với tiền ĐTĐ gián tiếp thông qua béo phì, huyết áp tối đa tăng và rối loạn lipid máu

- - ►: tăng nguy cơ, ····► : làm giảm nguy cơ, ——► : liên quan trực tiếp với tiền ĐTĐ.

Chỉ số trong Hình là tỉ số nguy cơ (OR).

Như vậy, sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới tính, các yếu tố béo phì, huyết áp tối đa tăng và rối loạn lipid máu có liên quan với tiền ĐTĐ (WHR, tỉ lệ mỡ cơ thể, huyết áp tối đa, thừa cân, HDL-C, LDL-C, trigliceride, rối loạn lipid máu), IFG (WHR, huyết áp tối đa, triglyceride), IGT (WHR, tỉ lệ mỡ cơ thể, huyết áp tối đa,

thừa cân, HDL-C, LDL-C, triglyceride) và kết hợp IFG-IGT (HDL-C, LDL-C, triglyceride) ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam. Trong đó, mức nguy cơ của WHR tăng là 1,19 - 1,27 lần, tỉ lệ mỡ cơ thể tăng là 1,15 - 2,09 lần, huyết áp tối đa tăng là 1,15 - 1,17 lần, thừa cân là 1,28 - 1,60 lần, HDL-C thấp là 1,26 - 2,21 lần, LDL-C cao là 3,13 - 5,0 lần, triglyceride là 1,6 - 2,7 lần.

3.4. Mối liên quan của một số đa hình gen với tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Ngoài vai trò của môi trường, yếu tố di truyền cũng đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh tiền ĐTĐ. Khiếm khuyết trong gen mã hóa protein ảnh hưởng đến giảm khả năng tiết insulin, giảm nhạy cảm của insulin và rối loạn nội cân bằng glucose, do đó làm tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2. Trong đó, các nghiên cứu cho thấy hầu hết các gen liên quan với tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 thông qua suy giảm chức năng tế bào β và chỉ có một số ít các gen liên quan đến kháng insulin. Trong 4 gen nghiên cứu có 3 gen: *TCF7L2*, *CDKN2A*, *KCNJ11* có liên quan đến suy giảm chức năng tế bào β, chỉ có gen *FTO* có liên quan đến kháng insulin. Đây là các gen đã được báo cáo có liên quan mạnh đến ĐTĐ týp 2 ở quần thể người châu Âu và châu Á theo GWAs [104], [108], [125]. Từ mỗi gen, nghiên cứu lựa chọn 1 đa hình có liên quan mạnh để tiến hành nghiên cứu: rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11*.

3.4.1. Tỉ lệ kiểu gen và alen của 4 đa hình gen

Kiểu gen của các SNP rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11* được xác định dựa vào phương pháp AS - PCR và RFLP - PCR. Trong đó, phương pháp AS - PCR được sử dụng để xác định kiểu gen của toàn bộ mẫu, còn phương pháp RFLP - PCR được sử dụng lặp lại cho 10% tổng số mẫu để xác định mức độ tin cậy của kết quả thu được. Kết quả cho thấy, có sự trùng hợp 100% kết quả xác định kiểu gen theo phương pháp RFLP - PCR và phương pháp AS - PCR. Tỉ lệ đọc của các SNP trong nghiên cứu này là rất cao: rs9939609 gen *FTO* (99,5%), rs7903146 gen *TCF7L2* (99,5%), rs10811661 gen *CDKN2A* (97,9%) và rs5219 gen *KCNJ11* (98,4%).

Sự phân bố tỉ lệ kiểu gen và alen của 4 đa hình gen nghiên cứu trong nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi được thể hiện ở Bảng 3.10.

Bảng 3.10. Tỉ lệ kiểu gen và alen của một số đa hình gen trong nhóm tiền ĐTĐ và nhóm chứng ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

SNP		Nhóm chứng (n = 2199)	Nhóm tiền ĐTĐ (n = 411)	Tổng	*P*
rs9939609 gen *FTO*					
Kiểu gen	AA	85 (3,8%)	13 (3,2%)	98 (3,7%)	
	AT	643 (29,4%)	115 (28,2%)	758 (29,2%)	0,68
	TT	1462 (66,8%)	280 (68,6%)	1742 (67,1%)	
Alen	A	813 (19%)	141 (17%)	954 (18%)	
	T	3567 (81%)	675 (83%)	4242 (82%)	0,39
	P^*	0,18	0,78	0,17	
rs7903146 gen *TCF7L2*					
Kiểu gen	CC	2101 (96,0%)	387 (94,9%)	2488 (95,8%)	0,55
	CT	85 (3,9%)	20 (4,9%)	105 (4,0%)	
	TT	3 (0,1%)	1 (0,2%)	4 (0,2%)	
Alen	C	4287 (98%)	794 (97%)	5081 (98%)	0,27
	T	91 (2%)	22 (3%)	113 (2%)	
	P^*	**0,03**	0,18	**0,01**	
rs10811661 gen *CDKN2A*					
Kiểu gen	CC	420 (19,5%)	64 (15,9%)	484 (18,9%)	
	CT	1014 (47,1%)	185 (45,9%)	1199 (46,9%)	0,09
	TT	719 (33,4%)	154 (38,2%)	873 (34,2%)	
Alen	C	1854 (43%)	313 (39%)	2167 (42%)	**0,03**
	T	2452 (57%)	493 (61%)	2945 (58%)	
	P^*	0,07	0,5	0,06	
rs5219 gen *KCNJ11*					
Kiểu gen	CC	957 (44,2%)	186 (45,8%)	1143 (44,5%)	0,84
	CT	960 (44,4%)	176 (43,4%)	1136 (44,2%)	
	TT	246 (11,4%)	44 (10,8%)	290 (11,3%)	
Alen	C	2874 (66%)	548 (67%)	3422 (67%)	0,56
	T	1452 (34%)	264 (33%)	1716 (33%)	
	P^*	0,82	0,81	0,76	

Số liệu biểu diễn dưới dạng n (%). n là tổng số lượng mẫu lớn nhất thu được.
P nhận được từ kiểm định Chi-square test.
P nhận được từ kiểm định xác định cân bằng Hardy-Weinberg.*

Kết quả cho thấy, có sự khác biệt về tỉ lệ alen giữa nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ ở rs10811661 gen *CDKN2A* (*P* = 0,03), trong đó tỉ lệ alen T trong nhóm tiền ĐTĐ (61%) cao hơn trong nhóm chứng (57%). Tuy nhiên, sự phân bố về tỉ lệ kiểu gen giữa nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ chưa có sự khác biệt (*P* = 0,09).

Chưa nhận thấy sự khác biệt về tỉ lệ kiểu gen và alen giữa nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ tại 3 đa hình gen gồm: rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs5219 gen *KCNJ11* với *P* > 0,05. Trong đó, tỉ lệ của các alen mang tần số nhỏ của tổng số mẫu ở rs9939609 gen *FTO* (alen A) là 18%, rs7903146 gen *TCF7L2* (alen T) là 2%, rs5219 gen *KCNJ11* (alen T) là 33%.

Sự phân bố của rs9939609 gen *FTO*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11* ở nhóm tiền ĐTĐ và nhóm chứng đều tuân theo cân bằng Hardy-Weiberg (*P* > 0,05). Vì vậy, khi tính chung sự phân bố của các alen trên tổng số mẫu nghiên cứu khá tương đồng với một số quần thể theo dữ liệu của Hapmap (trừ rs5219 gen *KCNJ11* chưa có dữ liệu) [165]. Tỉ lệ alen tần số nhỏ ở các SNP rs9939609 gen *FTO* và rs10811661 gen *CDKN2A* khá tương đồng với các nghiên cứu trên quần thể người Hán ở Trung Quốc, người Trung Quốc ở Mỹ và người Nhật ở Tokyo. Ở quần thể người Hán ở Trung Quốc, người Trung Quốc ở Mỹ, và người Nhật ở Tokyo, tỉ lệ alen A rs9939609 gen *FTO* là 15%; 16,1% và 19%; tỉ lệ alen C rs10811661 gen *CDKN2A* là 42,0%; 44,5% và 46,3%. Ngược lại, tỉ lệ alen A của gen *FTO* chiếm tỉ lệ thấp hơn và tỉ lệ alen C của gen *CDKN2A* chiếm tỉ lệ cao hơn các quần thể người Châu Phi ở Tây Nam Phi (50,0% và 8,8%), người Bắc và Tây châu Âu ở Mỹ (46,0% và 19,9%), người Ấn Độ ở Mỹ (25,7% và 9,4%), người Luhya ở Kenya (52,3% và 11,3%), người Mexico ở Mỹ (22,8% và 9,5%), người Tuscan ở Ý (45,6% và 18,6%), người Yoruban ở Nigeria (49,7% và 2,4%) [165]. Điều này có thể giải thích là do Việt Nam, Trung Quốc và Nhật Bản có vị trí địa lý gần nhau và có sự tương đồng về chủng tộc châu Á. Vì vậy, sự khác biệt về tần số alen của các đa hình này là không cao.

3.4.2. Đặc điểm glucose huyết của các kiểu gen

Từ kết quả kiểu gen của các đa hình gen trong nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ, nghiên cứu tiến hành xác định đặc điểm nồng độ glucose huyết ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam theo các nhóm kiểu gen của từng đa hình. Kết quả được trình bày tại Bảng 3.11.

Bảng 3.11. Đặc điểm glucose huyết của các kiểu gen tại một số đa hình gen

SNP	**Kiểu gen**			***P***
rs*9939609 gen *FTO	**TT**	**AT**	**AA**	
Nhóm chứng	**n = 1462**	**n = 643**	**n = 85**	
FPG (mmol/L)	4,4 (4,0 - 4,9)	4,5 (4,0 - 4,9)	4,4 (4,0 - 4,7)	0,846
Glucose 2 giờ (mmol/L)	5,1 (4,6 - 5,8)	5,2 (4,5 - 6,0)	4,9 (4,4 - 5,6)	0,121
Nhóm tiền ĐTĐ	**n = 280**	**n = 115**	**n = 13**	
FPG (mmol/L)	5,9 (5,5 - 6,2)	5,8 (5,2 - 6,0)	5,7 (4,6 - 6,2)	0,722
Glucose 2giờ (mmol/L)	6,9 (5,6 - 8,5)	7,1 (5,7 - 8,7)	8,2 (6,7 - 8,8)	0,410
rs7903146 gen *TCF7L2*	**CC**	**CT**	**TT**	
Nhóm chứng	**n = 2101**	**n = 85**	**n = 3**	
FPG (mmol/L)	4,4 (4,0 - 4,9)	4,5 (4,1 - 5,0)	4,9 (4,4 -)	0,274
Glucose 2 giờ (mmol/L)	5,1 (4,6 - 5,9)	4,9 (4,4 - 5,9)	5,4 (3,7 -)	0,774
Nhóm tiền ĐTĐ	**n = 387**	**n = 20**	**n = 1**	
FPG (mmol/L)	5,8 (5,5 - 6,1)	6,0 (5,3 - 6,4)	5,7	0,619
Glucose 2giờ (mmol/L)	6,9 (5,6 - 8,5)	7,3 (6,2 - 8,2)	5,6	0,186
rs10811661 gen *CDKN2A*	**CC**	**CT**	**TT**	
Nhóm chứng	**n = 420**	**n = 1014**	**n = 719**	
FPG (mmol/L)	4,4 (4,0 - 4,9)	4,5 (4,0 - 4,9)	4,5 (4,0 - 4,9)	0,946
Glucose 2 giờ (mmol/L)	5,2 (4,7 - 6,0)	5,1 (4,5 - 5,8)	5,1 (4,6 - 5,9)	0,674
Nhóm tiền ĐTĐ	**n = 64**	**n = 185**	**n = 154**	
FPG (mmol/L)	6,0 (5,6 - 6,3)	5,8 (5,2 - 6,1)	5,9 (5,5 - 6,2)	0,56
Glucose 2giờ (mmol/L)	6,5 (5,3 - 9,0)	7,1 (5,7 - 8,6)	6,9 (5,6 - 8,5)	0,322
rs5219 gen *KCNJ11*	**CC**	**CT**	**TT**	
Nhóm chứng	**n = 957**	**n = 960**	**n = 245**	
FPG (mmol/L)	4,5 (4,0 - 4,9)	4,5 (4,0 - 4,9)	4,4 (4,0 - 4,8)	0,388
Glucose 2 giờ (mmol/L)	5,1 (4,6 - 5,9)	5,1 (4,6 - 5,9)	5,1 (4,6 - 5,9)	0,976
Nhóm tiền ĐTĐ	**n = 186**	**n = 176**	**n = 44**	
FPG (mmol/L)	5,8 (5,4 - 6,1)	5,9 (5,5 - 6,2)	5,8 (5,1 - 6,0)	0,440
Glucose 2giờ (mmol/L)	6,8 (5,7 - 8,5)	7,1 (5,6 - 8,5)	7,0 (5,6 - 8,9)	0,939

Các biến được biểu diễn bằng trung vị (25% - 75%), P nhận được từ kiểm định Kruskal-Wallis.

Do sự phân bố của alen T của SNP rs7903146 gen *TCF7L2* trong quần thể nghiên cứu thấp (2%) nên trong nhóm chứng chỉ có 3 kiểu gen TT và trong nhóm tiền ĐTĐ chỉ có 1 kiểu gen TT. Kết quả Bảng 3.11 cho thấy, nồng độ FPG và glucose 2 giờ ở các kiểu gen tại rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11* trong cả nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ đều không có sự khác biệt.

3.4.3. Mối liên quan của từng đa hình gen với tiền đái tháo đường

Các nghiên cứu GWAs và nghiên cứu bệnh - chứng đã báo cáo các alen nguy cơ đối với tiền ĐTĐ và ĐTĐ tại các đa hình gen nghiên cứu: *rs*9939609 gen *FTO* là alen A [150], [77], rs7903146 gen *TCF7L2* là alen T [120], [69], rs10811661 gen *CDKN2A* là alen T [108], [121] và rs5219 gen *KCNJ11* là alen T [157], [107]. Dựa kết quả phân tích kiểu gen của rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11* ở nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ, nghiên cứu tiến hành xác định nguy cơ từng SNP với tiền ĐTĐ dựa theo các mô hình di truyền giả định: đồng trội, trội, siêu trội, lặn và cộng hợp với alen nguy cơ (Bảng 3.12).

Bảng 3.12. Mô hình di truyền giả định phân tích mối liên quan của đa hình gen với tiền ĐTĐ

Mô hình giả định		**rs9939609**	**rs7903146**	**rs10811661**	**rs5219**
Đồng trội	Kiểu gen tham chiếu	TT	CC	CC	CC
	Kiểu gen nguy cơ	AT hoặc AA	CT hoặc TT	CT hoặc TT	TT hoặc CT
Trội	Kiểu gen tham chiếu	TT	CC	CC	CC
	Kiểu gen nguy cơ	AT - AA	CT - TT	CT - TT	CT - TT
Lặn	Kiểu gen tham chiếu	TT - AT	CC - CT	CC - CT	CC - CT
	Kiểu gen nguy cơ	AA	TT	TT	TT
Siêu trội	Kiểu gen tham chiếu	AA - TT	CC - TT	CC - TT	CC - TT
	Kiểu gen nguy cơ	AT	CT	CT	CT
Cộng hợp với mỗi alen		A	T	T	T

Dựa vào các chỉ số AIC và BIC để lựa chọn các mô hình phù hợp nhất cho các phân tích tiếp theo về ảnh hưởng kết hợp của các đa hình gen đến tiền ĐTĐ. Mô hình phù hợp nhất là mô hình có chỉ số AIC và BIC thấp nhất [21].

3.4.3.1. Đa hình rs9939609 gen FTO

Mối liên quan của rs9939609 gen *FTO* với tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam trong các mô hình giả định được thể hiện ở Bảng 3.13 và Phụ lục 4 - Bảng 2.

Kết quả nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của đa hình rs9939609 với nguy cơ mắc tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam ở tất cả các mô hình (P > 0,05). Giá trị AIC và BIC thấp nhất ở mô hình cộng hợp với mỗi alen A (AIC = 2246,9 và BIC = 2270,3), chứng tỏ đây là mô hình tối ưu cho phân tích ảnh hưởng của SNP rs9939609 gen *FTO* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

Bảng 3.13. Mối liên quan của rs9939609 gen *FTO* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Mô hình		**Nhóm chứng (n = 2190)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 408)**	**Phân tích đơn biến**			
				OR (95% CI)	***P***	**AIC**	**BIC**
Đồng trội	TT	1462 (66,8%)	280 (68,6%)	1		2248,8	2278,1
	AT	643 (29,4%)	115 (28,2%)	0,93 (0,7 - 1,2)	0,544		
	AA	85 (3,9%)	13 (3,2%)	0,79 (0,4 - 1,4)	0,435		
Trội	TT	1462 (68,6%)	280 (68,6%)	1			
	AT - AA	728 (33,2%)	128 (31,4%)	0,91 (0,7 - 1,2)	0,430	2247,1	2270,5
Lặn	TT - AT	2105 (96,1%)	395 (96,8%)	1			
	AA	85 (3,9%)	13 (3,2%)	0,80 (0,4 - 1,5)	0,460	2247,2	2270,6
Siêu trội	AA - TT	1547 (70,6%)	293 (71,8%)	1			
	AT	643 (29,4%)	115 (28,2%)	0,94 (0,7 - 1,1)	0,610	2247,5	2270,9
Cộng hợp với mỗi alen A				0,91 (0,8 - 1,1)	0,360	2246,9	2270,3

Gen *FTO* gồm 9 exon nằm trên cánh dài của NST số 16 tại vị trí 16q.12.2. Từ các dữ liệu cho thấy *FTO* có trình tự tương tự oxygenase phụ thuộc vào sắt (II) và 2-oxoglutarate. Nghiên cứu của Gerken năm 2007 nhận thấy gen *Fto* trong chuột tái tổ hợp xúc tác cho demethyl hoá phụ thuộc vào sắt (II) và 2-oxoglutarate của 3-methylthymine trong ADN sợi đơn, với sự sản xuất đồng thời succinate, formaldehyde và carbon dioxide. Thêm vào đó, mARN của gen *FTO* được tìm thấy nhiều nhất trong não (đặc biệt là ở vùng dưới đồi - nơi điều chỉnh cân bằng năng lượng), tế bào β, tế bào α, gan, cơ xương và mô mỡ. Do đó, gen *FTO* đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh bệnh ĐTĐ ảnh hưởng đến nồng độ glucose, tỉ lệ oxy hoá glucose [64]. mARN của gen *FTO* có liên quan đến sự biểu hiện của các gen tham gia vào sự tạo thành glucose ở gan thông qua nồng độ mARN của *TNF, NFKB1* trong các mô mỡ dưới da và nồng độ mARN gen *KCNJ11* trong tế bào β. Tất cả các gen này tham gia điều hoà nội cân bằng glucose [102].

Mối liên quan của gen *FTO* với ĐTĐ ban đầu được biết đến thông quan trung gian BMI. Nghiên cứu của Frayling cho thấy rs9939609 gen *FTO* có liên quan đối với bệnh ĐTĐ týp 2 với OR = 1,27 ($P = 5 \times 10^{-8}$). Tuy nhiên, sự liên quan này không có ý nghĩa sau khi các tác giả hiệu chỉnh đối với BMI (95% CI = 0,9 - 1,1; $P = 0,440$) [59]. Giải thích này phù hợp với tăng đề kháng insulin ở người béo phì [59]. Một số nghiên cứu khác lại chỉ ra rằng rs9939609 gen *FTO* có liên quan với tiền ĐTĐ độc lập với BMI [35], [77]. Nghiên cứu tổng hợp của Hertel năm 2011 ở châu Âu cho thấy rs9939609 gen *FTO* làm tăng 1,13 lần nguy cơ mắc ĐTĐ ($P = 4,5 \times 10^{-8}$) [77]. Tại Việt Nam, rs9939609 gen *FTO* được báo cáo có liên quan đến bệnh ĐTĐ týp 2 ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam ở mô hình cộng hợp với mỗi alen A cả trong mô hình đơn biến (OR = 1,61; 95% CI = 1,1 - 2,4) và sau khi điều chỉnh theo các yếu tố: tuổi, giới tính, huyết áp tối đa, tình trạng kinh tế - xã hội, yếu tố lối sống, tính trạng liên quan đến béo phì (OR = 1,8 - 1,92; 95% CI = 1,1 - 3,2) [35]. Cơ chế ảnh hưởng của gen *FTO* đối với tiền ĐTĐ, bệnh ĐTĐ týp 2 còn chưa được hiểu biết đầy đủ. Theo nghiên cứu của Tschritter và cs báo cáo vai trò của kiểu

gen AA của rs9939609 làm giảm đáp ứng insulin ở não [136], tăng FPG và insulin huyết và kháng insulin ở gan [70].

Tuy nhiên, nghiên cứu ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam, chưa phát hiện được mối liên quan của đa hình rs9939609 gen *FTO* với tiền ĐTĐ, mặc dù nghiên cứu đã nhận thấy mối liên quan của rs9939609 gen *FTO* với tiền ĐTĐ thông qua BMI (OR = 1,39) (kết quả không hiểu thị). Mối liên quan của đa hình rs9939609 đã được báo cáo với liên quan với ĐTĐ týp 2 ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam. Điều này có thể do, rs9939609 gen *FTO* đóng vai trò quan trọng trong bệnh ĐTĐ týp 2 (giai đoạn kháng insulin và suy giảm chức năng tế bào β nghiêm trọng), còn trong giai đoạn tiền ĐTĐ, ảnh hưởng của đa hình này còn nhỏ, không đủ để gây nên tác động trực tiếp mà gián tiếp thông qua BMI.

3.4.3.2. Đa hình rs7903146 gen TCF7L2

Mối liên quan của rs7903146 gen *TCF7L2* với tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam trong các mô hình giả định được thể hiện ở Bảng 3.14 và Phụ lục - Bảng 2.

Bảng 3.14. Mối liên quan của rs7903146 gen *TCF7L2* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Mô hình		**Nhóm chứng (n = 2189)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 408)**	**Phân tích đơn biến**			
				OR (95% CI)	***P***	**AIC**	**BIC**
Đồng trội	CC	2101 (96,0%)	387 (94,9%)	1		2248,2	2277,5
	CT	85 (3,9%)	20 (4,9%)	1,25 (0,8 - 2,1)	0,386		
	TT	3 (0,1%)	1 (0,2%)	1,96 (0,2 - 19,2)	0,564		
Trội	CC	2101 (96,0%)	387 (95,8%)	1			
	CT - TT	88 (4,0%)	21 (5,1%)	1,27 (0,8 - 2,1)	0,35	2246,4	2269,8
Lặn	CC - CT	2186 (99,9%)	407 (99,8%)	1			
	TT	3 (0,1%)	1 (0,2%)	1,94 (0,2 - 19,0)	0,59	2247,0	2270,4
Siêu trội	CC - TT	2104 (96,1%)	388 (95,1%)	1			
	CT	85 (3,9%)	20 (4,9%)	1,25 (0,8 - 2,1)	0,4	2246,5	2270,0
Cộng hợp với mỗi alen T				1,27 (0,8 - 2,0)	0,32	2246,3	2269,7

Kết quả chưa nhận thấy mối liên quan của rs7903146 gen *TCF7L2* với nguy cơ mắc tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam ở tất cả các mô hình di truyền giả định ($P > 0,05$). Giá trị AIC và BIC thấp nhất ở mô hình cộng hợp với mỗi alen T (AIC = 2246,3 và BIC = 2269,7), chứng tỏ đây là mô hình tối ưu cho phân tích ảnh hưởng của đa hình rs7903146 gen *TCF7L2* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

Gen *TCF7L2* thuộc họ các nhân tố phiên mã TCF/LEF liên quan đến con đường tín hiện Wnt/β-catenin, với đích tác động là các gen trong nhân tham gia vào quá trình tăng sinh và biệt hóa của tế bào, sự truyền tin, di cư và bám dính của tế bào, đặc biệt có vai trò quan trọng trong việc tăng sinh tế bào β, bài tiết insulin và ảnh hưởng tổng hợp GLP-1 trong tế bào đường ruột [156]. Nhiều bằng chứng xác nhận gen *TCF7L2* làm tăng nguy cơ gây ĐTĐ týp 2 và tiền ĐTĐ thông qua ảnh hưởng điều hòa sự sống sót của tế bào β, tiết insulin, biểu hiện của thụ thể incretin, hoạt động của incretin, ức chế gen proglucagon trong tế bào nội tiết, điều hòa sản xuất GLP-1, GIP (gastric inhibitory polypeptide), điều hòa sinh tổng hợp glucose và lipid [154].

Đa hình rs7903146 gen *TCF7L2* được xác định có mối liên quan mạnh đến nhạy cảm ĐTĐ týp 2 và IFG [69], [58]. Trong đó, rs7903146 gen *TCF7L2* được phát hiện là đa hình có mối liên quan mạnh nhất với ĐTĐ týp 2 trong quần thể người châu Âu. Nghiên cứu của Scott và cs năm 2006 tiến hành trên 2104 người Phần Lan nhận thấy mối liên quan mạnh của rs7903146 gen *TCF7L2* đến ĐTĐ týp 2 với OR = 1,33 ($P = 0,00026$) [120]. Tương tự, Saxena và cs năm 2006 cũng báo cáo mối liên quan của đa hình này với ĐTĐ týp 2 trên quần thể người Đan Mạch với OR = 1,40 (95% CI = 1,3 - 1,5) [117]. Nghiên cứu của Chauhan năm 2010 trên 5164 người dân tộc Ấn - Âu nhận thấy mối liên quan mạnh nhất của rs7903146 với ĐTĐ týp 2 (OR = 1,67 - 1,89; $P < 0,05$) [41]. Mối liên quan của rs7903146 gen *TCF7L2* với IGT cũng được báo cáo trên quần thể người Amish (OR = 1,55; $P = 0,03$) [49]. Khi nghiên cứu mối liên quan của đa hình này với IFG, Yan và cs năm 2010 nhận thấy: nguy cơ IFG tăng ở kiểu gen CT (HR = 1,1; 95% CI = 1,0 - 1,2) và kiểu gen TT (HR = 1,18; 95% CI = 1,1 - 1,3) so với kiểu gen CC trong 9 năm theo

dõi. Những người mang alen nguy cơ T được xác định làm suy giảm tiết insulin, gây ra tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 [151].

Tuy nhiên, mối liên quan của đa hình rs7903146 gen *TCF7L2* đối với IFG chỉ có ý nghĩa trong quần thể người da trắng, không có mối liên quan đối với người Mỹ gốc Phi [151]. Điều này có thể do tỉ lệ alen T của đa hình rs7903146 gen *TCF7L2* có sự chênh lệch lớn giữa các quần thể châu Á và các quần thể khác. Cụ thể, tỉ lệ alen T ở quần thể người Việt Nam là 2%, ở quần thể người Trung Quốc là 2,6%; trong khi tỉ lệ alen T ở quần thể người Mỹ có nguồn gốc châu Âu là 27,9%, ở quần thể người Châu Phi là 33,9% [69]. Vì vậy, mặc dù đa hình rs7903146 gen *TCF7L2* được coi là một trong những biến thể có liên quan mạnh nhất đối với bệnh ĐTĐ týp 2 ở quần thể người Da trắng, nhưng trong nghiên cứu này chưa nhận thấy mối liên quan của đa hình này với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

3.4.3.3. Đa hình rs10811661 gen CDKN2A

Mối liên quan của đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* với tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam trong các mô hình giả định được thể hiện ở Bảng 3.15 và Phụ lục 4 - Bảng 2.

Bảng 3.15. Mối liên quan của rs10811661 gen *CDKN2A* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Mô hình		**Nhóm chứng (n = 2143)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 403)**	**Phân tích đơn biến**			
				OR (95% CI)	***P***	**AIC**	**BIC**
Đồng trội	CC	420 (19,5%)	64 (15,9%)	1		2213,8	2243,0
	CT	1014 (47,1%)	185 (45,9%)	1,18 (0,9 - 1,6)	0,294		
	TT	719 (33,4%)	154 (38,2%)	1,40 (1,1 - 1,9)	**0,039**		
Trội	CC	420 (19,5%)	64 (15,9%)	1			
	CT - TT	1733 (80,5%)	339 (84,1%)	1,27 (0,9 - 1,7)	0,107	2212,9	2236,3
Lặn	CC - CT	1434 (66,6%)	249 (61,8%)	1			
	TT	719 (33,4%)	154 (38,2%)	1,24 (0,99 - 1,5)	0,058	2213,8	2237,1
Siêu trội	CC - TT	1139 (52,9%)	218 (54,1%)	1			
	CT	1014 (47,1%)	185 (45,9%)	0,94 (0,8 - 1,2)	0,592	2216,2	2239,6
Cộng hợp với mỗi alen T				1,18 (1,1 - 1,4)	**0,032**	2211,8	2235,2

Bảng 3.15 cho thấy rs10811661 gen *CDKN2A* có mối liên quan với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam ở mô hình đồng trội và mô hình cộng hợp với mỗi alen T ($P < 0,05$). Cụ thể, ở mô hình đồng trội, kiểu gen TT làm tăng nguy cơ mắc tiền ĐTĐ 1,40 lần ($P = 0,039$) so với kiểu gen CC. Tương ứng, tỉ lệ kiểu gen TT ở nhóm chứng là 33,4%; trong khi đó ở nhóm tiền ĐTĐ là 38,2%. Ở mô hình cộng hợp, với mỗi alen T làm tăng nguy cơ tiền ĐTĐ lên 1,18 lần ($P = 0,032$). Kiểu gen TT cũng có xu hướng tăng nguy cơ tiền ĐTĐ 1,24 lần so với kiểu gen CT và TT ở mô hình lặn ($P = 0,058$). Giá trị AIC và BIC thấp nhất ở mô hình cộng hợp với mỗi alen T (AIC = 2211,8 và BIC = 2235,2), chứng tỏ mô hình cộng hợp với mỗi alen T là mô hình tối ưu cho phân tích ảnh hưởng của đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* đối với phân tích ảnh hưởng đối với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

Kết quả phân tích cũng nhận thấy mối liên quan của rs10811661 gen *CDKN2A* với IFG trong mô hình cộng hợp, mỗi alen T làm tăng nguy cơ IFG lên 1,22 lần (95% CI = 1,0 - 1,5; $P = 0,045$). Thêm vào đó, kiểu gen TT có xu hướng làm tăng nguy cơ IFG lên 1,31 lần ($P = 0,057$) so với các kiểu gen còn lại ở mô hình đồng trội (Bảng 3.16).

Bảng 3.16. Mối liên quan của rs10811661 gen *CDKN2A* với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Mô hình		**Nhóm chứng (n = 2153)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 241)**	**Phân tích đơn biến**			
				OR (95% CI)	***P***	**AIC**	**BIC**
Đồng trội	CC	420 (19,5%)	38 (15,8%)	1			
	CT	1014 (47,1%)	108 (44,8%)	1,16 (0,8 - 1,7)	0,449	2114,2	2126,1
	TT	719 (33,4%)	95 (39,4%)	1,45 (0,9 - 2,2)	0,064		
Trội	CC	420 (19,5%)	38 (15,8%)	1			
	CT - TT	1733 (80,5%)	203 (84,2%)	1,28 (0,9 - 1,8)	0,179	2115,3	2126,3
Lặn	CC - CT	1434 (66,6%)	146 (60,6%)	1			
	TT	719 (33,4%)	95 (39,4%)	1,31 (0,9 - 1,7)	0,057	2114,8	2125,9
Siêu trội	CC - TT	1139 (52,9%)	133 (55,2%)	1			
	CT	1014 (47,1%)	108 (44,8%)	0,90 (0,7 - 1,2)	0,454	2114,9	2126,0
Cộng hợp với mỗi alen T				1,22 (1,0 - 1,5)	**0,045**	2113,8	2125,1

Gen *CDKN2A* nằm trên cánh ngắn của NST số 9 tại vị trí 21.1, mã hoá 2 loại protein khác nhau là $P16^{INK4}$ và $P14^{ARF}$ [161]. Trong đó, protein $P16^{INK4A}$ là một chất ức chế khối u, tham gia vào điều hòa quá trình nhân lên của tế bào β tuyến tụy và protein $P14^{ARF}$ ảnh hưởng tới chu kì nhân đôi của tế bào thông qua p53 [32]. Gen *CDKN2A* làm tăng tính nhạy cảm của ĐTĐ týp 2 thông qua giảm khối lượng tế bào β dẫn đến suy giảm tiết insulin giai đoạn sớm [130]. Một trong những ảnh hưởng trực tiếp tới bệnh ĐTĐ týp 2 được nghiên cứu là gen *CDKN2A* có vai trò trong ung thư tuyến tụy [32]. Harinck và cs năm 2012 xác định đột biến tại gen *CDKN2A* ở 6/28 người (chiếm 21%) trong các gia đình mắc bệnh ung thư tuyến tụy [76].

Mối liên quan của đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* với ĐTĐ týp 2 đã được báo cáo trên quần thể người châu Âu và người châu Á theo nghiên cứu của GWAs. Nghiên cứu GWAs của Mahajna năm 2014 nhận thấy mối liên quan của rs10811661 với ĐTĐ týp 2 ở người Đông Á là 1,25 lần ($P = 6,3 \times 10^{-13}$) và người Nam Á là 1,20 lần ($P = 1,40 \times 10^{-5}$) [99]. Tương tự, rs10811661 đã báo cáo có liên quan với ĐTĐ týp 2 với OR = 1,21 ($P = 6,04 \times 10^{-11}$) trong nghiên cứu nhiều dân tộc khác nhau: Hàn Quốc, Trung Quốc, Malaysia, Nhật, Phillipin [45].

Kết quả nghiên cứu mối liên quan của rs10811661 gen *CDKN2A* với tiền ĐTĐ và IFG cao hơn báo cáo trên quần thể người Trung Quốc năm 2008 theo nghiên cứu của Wu (OR = 1,26; 95% CI = 1,1 - 1,4) [149] và ở quần thể người châu Âu năm 2007 theo nghiên cứu của Sladek (OR ~ 1,2) [125]. Thú vị là, tỉ lệ alen nguy cơ trong nghiên cứu này ở quần thể người Việt Nam là 42% và ở người Trung Quốc là 44,5%; cao hơn hai lần so với tỉ lệ alen này ở người Châu Âu (19,9%) [165]. Mặc dù, nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của các kiểu gen rs10811661 gen *CDKN2A* với FPG và glucose 2 giờ sau nghiệm pháp OGTT trong cả nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ (Bảng 3.11).

Đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* được báo cáo có liên quan đến giải phóng insulin giai đoạn sớm. Những người có kiểu gen CC và CT có mức độ giải phóng insulin trong OGTT cao hơn so với những người có kiểu gen TT [130]. Thêm vào đó, những người mang alen T có mức độ glucose 2 giờ sau dung nạp cao hơn và tăng nguy cơ IGT (OR = 1,55; 95% CI = 1,2 - 2,0) khi so sánh với những người mang alen C [81].

Như vậy, đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* có liên quan với tiền ĐTĐ và IFG ở người Việt Nam ở mô hình cộng hợp với mỗi alen T làm tăng nguy cơ 1,18 - 1,22 lần. Và kiểu gen TT làm tăng nguy cơ tiền ĐTĐ 1,4 lần so với kiểu gen CC. Mô hình cộng hợp với mỗi alen T là mô hình phù hợp nhất cho phân tích tổng hợp mối liên quan của các đa hình với tiền ĐTĐ.

3.4.3.4. Đa hình rs5219 gen KCNJ11

Bảng 3.17 trình bày tỉ lệ kiểu gen và mối liên quan của SNP rs5219 gen *KCNJ11* với nguy cơ mắc tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam trong các mô hình giả định.

Bảng 3.17. Mối liên quan của rs5219 gen *KCNJ11* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Mô hình		Nhóm chứng (n = 2163)	Nhóm tiền ĐTĐ (n = 406)	Phân tích đơn biến			
				OR (95% CI)	*P*	AIC	BIC
Đồng trội	CC	246 (11,4%)	44 (10,8%)	1		2233,3	2262,5
	CT	960 (44,4%)	176 (43,3%)	0,93 (0,7 - 1,2)	0,852		
	TT	957 (44,2%)	186 (45,8%)	0,90 (0,6 - 1,3)	0,553		
Trội	CC	246 (11,4%)	44 (10,8%)	1			
	CT - TT	1917 (88,6%)	362 (89,2%)	0,92 (0,7 - 1,1)	0,680	2231,3	2254,7
Lặn	CC - CT	1206 (55,8%)	220 (54,2%)	1			
	TT	957 (44,2%)	186 (45,8%)	0,93 (0,7 - 1,3)	0,456	2231,7	2255,1
Siêu trội	CC - TT	1203 55,6%)	230 (56,7%)	1			
	CT	960 (44,4%)	176 (43,3%)	0,95 (0,8 - 1,2)	0,630	2231,6	2255,0
Cộng hợp với mỗi alen T				0,94 (0,8 - 1,1)	0,454	2231,3	2254,7

Mối liên quan của đa hình rs5219 gen *KCNJ11* với các loại tiền ĐTĐ được thể hiện ở Phụ lục 4 - Bảng 2. Kết quả chưa nhận thấy mối liên quan của rs5219 gen *KCNJ11* với nguy cơ mắc tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam trong các mô hình di truyền giả định (với $P > 0,05$). Giá trị AIC và BIC thấp nhất ở mô hình cộng hợp với mỗi alen T (AIC = 2231,3 và BIC = 2255,1), chứng tỏ mô hình cộng hợp với mỗi alen T là mô hình tối ưu cho phân tích ảnh

hưởng của đa hình rs5219 gen *KCNJ11* đối với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

Gen *KCNJ11* nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể 11, mã hóa cho tiểu đơn vị Kir6.2 tham gia vào cấu tạo kênh Kali nhạy cảm với ATP (K_{ATP}) đóng vai trò trung tâm trong việc điều hòa sự tiết insulin trong các tế bào β tuyến tụy [161]. Khi đột biến gen *KCNJ11* sẽ dẫn đến rối loạn hoặc mất chức năng của kênh $K_{ATP,}$ bất hoạt các kênh và gây ra tăng insulin liên tục ở giai đoạn đầu [57]. Do đó, gen *KCNJ11* là một gen ứng cử viên trong nghiên cứu ảnh hưởng của đa hình gen tới tiền ĐTĐ và bệnh ĐTĐ týp 2.

Mối liên quan của *KCNJ11* với ĐTĐ týp 2 cũng được quan sát ở người Đông Á và Da trắng với OR cho mỗi alen T làm tăng nguy cơ 1,13 lần (95% CI = 1,1 - 1,2) và 1,12 lần (P < 0,0001), tương ứng [113]. Nghiên cứu của Chistiakov năm 2009 trên người Nga báo cáo đa hình rs5219 làm tăng 1,53 lần (P = 0,023) nguy cơ ĐTĐ týp 2 [44]. Thêm và đó, nghiên cứu của Cheung năm 2011 ở quần thể người Trung Quốc cho thấy có mối liên quan của rs5219 gen *KCNJ11* với tiến triển tiền ĐTĐ trong 12 năm nghiên cứu (OR = 1,32; 95% CI = 1,1 - 1,6) [43]. Cơ chế gây bệnh của biến thể này được giải thích là do sự thay thế nucleotit C → T ở codon 23 làm thay đổi acid amin Glutamate (E) → Lysine (K) làm tính chất kênh K_{ATP} thay đổi đáng kể. Cụ thể: khi hàm lượng glucose huyết cao, tỉ lệ ATP/ADP trong tế bào cao nhưng kênh K_{ATP} trên màng tế bào β vẫn mở dẫn đến giảm tiết insulin. Sự giảm tiết insulin liên quan đến rối loạn chức năng tế bào β, dẫn đến tiền ĐTĐ ở những người mang alen nguy cơ T [113]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cũng báo cáo SNP rs5219 gen *KCNJ11* không có mối liên quan với bệnh ĐTĐ ở người Nhật Bản (P = 0,15) [155], ở người Ấn Độ (P = 0,56) [115].

Như vậy, trong các đa hình rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11*, nghiên cứu chỉ nhận thấy mối liên quan của đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* với tiền ĐTĐ và IFG. Mặc dù, nghiên cứu được tiến hành trên cùng một vùng địa lý với hầu hết là người dân tộc kinh giúp

hạn chế tác động của phân tầng dân cư, tuy nhiên nghiên cứu chưa phát hiện mối liên quan của đa hình rs9939609, rs7903146 và rs5219 với tiền ĐTĐ. Tại Việt Nam, Phan Nguyễn Thanh Bình và cs năm 2012 đã tiến hành nghiên cứu ảnh hưởng của đa hình rs1801282 gen *PPARγ* với IGT trên 473 người tại Thành phố Hồ Chí Minh. Tuy nhiên, các tác giả chưa tìm thấy mối liên quan của đa hình này với IGT [1].

Nghiên cứu của Zyriax và cs năm 2013 kiểm tra mối liên quan của các alen đã được xác định có nguy cơ ĐTĐ týp 2 với tiền ĐTĐ ở Đức cho thấy, trong số 41 SNP nghiên cứu chỉ có 6 SNP được chứng minh có liên quan đến tiền ĐTĐ (chiếm tỉ lệ 14,63%). Kết quả nghiên cứu cũng chưa nhận thấy mối liên quan của rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs5219 gen *KCNJ11* với nguy cơ tiền ĐTĐ ở người Đức [159]. Như vậy, tác động của các gen có mối liên quan mạnh ĐTĐ týp 2 được báo cáo thông qua nghiên cứu GWAs đến tiền ĐTĐ là chưa có ý nghĩa. Có một số giả thuyết lí giải thích nguyên nhân chưa nhận thấy mối liên quan của rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs5219 gen *KCNJ11* với tiền ĐTĐ. Thứ nhất, giai tiền ĐTĐ có thể chỉ liên quan đến các gen chịu trách nhiệm trong điều hoà nồng độ glucose huyết trong phạm vi bình thường [56]. Các gen này chỉ biểu hiện khi ở giai đoạn kháng insulin và suy giảm chức năng tế bào β ở giai đoạn sau (ĐTĐ týp 2). Thứ hai, có thể do kích thước mẫu chưa đủ lớn hoặc một vài yếu tố môi trường tác động có thể ảnh hưởng đến kết quả. Nghiên cứu có thể cần vài nghìn đối tượng.

Như vậy, nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của SNP: rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2* và rs5219 gen *KCNJ11* với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam. Kết quả chỉ nhận thấy mối liên quan của rs10811661 gen *CDKN2A* với tiền ĐTĐ và IFG với kiểu gen TT làm tăng 1,4 lần nguy cơ tiền ĐTĐ so với kiểu gen CC ở mô hình đồng trội; mỗi alen T làm tăng nguy cơ tiền ĐTĐ 1,18 lần và IFG 1,22 lần ở mô hình cộng hợp. Dựa vào chỉ số AIC và BIC thấp nhất, nghiên cứu lựa chọn tất cả mô hình cộng hợp cho phân tích mối liên quan của các đa hình gen với tiền ĐTĐ.

3.5. Mối liên quan kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

3.5.1. Mối liên quan kết hợp của các yếu tố môi trường với tiền đái tháo đường

Từ kết quả phân tích mối liên quan của các yếu tố đặc điểm kinh tế - xã hội, đặc điểm ăn uống, hoạt động thể lực, béo phì, huyết áp tối đa và lipid máu với tiền ĐTĐ, nghiên cứu lựa chọn các biến có mối liên quan với tiền ĐTĐ ($P < 0,05$) đưa vào mô hình phân tích tổng hợp. Mô hình phù hợp nhất là mô hình đơn giản, đầy đủ và có ý nghĩa thực tế [21]. Để tìm ra mô hình phù hợp nhất về ảnh hưởng của môi trường đến nguy cơ mắc tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi, phân tích hồi quy logistic theo phương pháp backward liên tục bằng cách loại bỏ dần các biến không có ý nghĩa thống kê trong mô hình và mô hình mô tả đầy đủ dữ liệu với kiểm định Hosmer - Lemeshow có giá trị $P > 0,05$.

Trong các đặc điểm liên quan đến béo phì: BMI, WHR, vòng eo, tỉ lệ mỡ cơ thể ở nghiên cứu này thì WHR có mối liên quan mạnh nhất với tiền ĐTĐ, IGT và kết hợp IFG-IGT. Bên cạnh đó, nghiên cứu phát hiện mối tương quan khá chặt giữa của các biến: vòng eo - BMI = 0,52; WHR - vòng eo = 0,59; BMI - WHR = 0,67. Nhiều nghiên cứu cũng khẳng định WHR là yếu tố nguy cơ phát triển tiền ĐTĐ hơn là BMI [83]. Vì vậy, trong các biến liên quan đến béo phì, để tránh mối tương quan chặt giữa các biến trong việc tác động đến tiền ĐTĐ, nghiên cứu sử dụng biến WHR, tỉ lệ mỡ cơ thể để thực hiện cho các phân tích tiếp theo về nguy cơ mắc tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam. Thêm vào đó, bữa phụ cũng có xu hướng ảnh hưởng tới nguy cơ tiền ĐTĐ ($P = 0,059$), nên cũng được đưa vào mô hình phân tích.

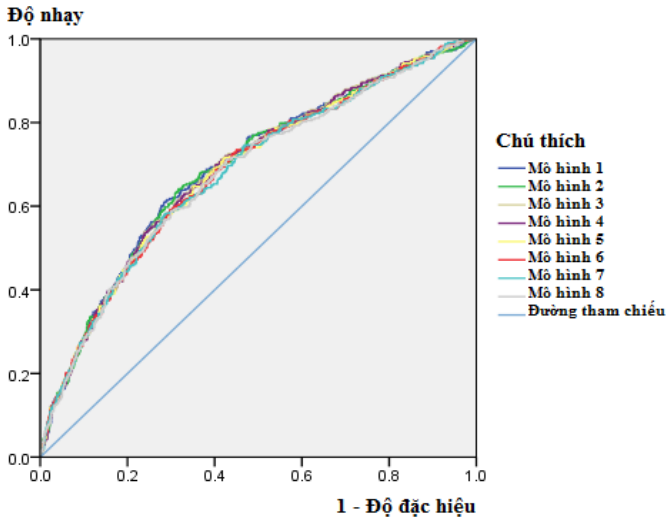
Do đó, mô hình phân tích đa biến theo phương pháp backward liên tục gồm các biến: tuổi, giới, nơi sống, tình trạng hôn nhân, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, bữa phụ, uống rượu, WHR, tỉ lệ mỡ cơ thể, HDL-C, LDL-C, triglyceride. Kết quả được thể hiện ở Hình 3.6 và Hình 3.7.

Mô hình	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Số yếu tố nguy cơ	**13**	**12**	**11**	**10**	**9**	**8**	**7**	**6**
Tuổi	X	X	X	X	X			
Giới tính	X	X	X	X	X	X		
Nơi sống	X	X	X	X	X	X	X	X
Hôn nhân	X	X	X	X	X	X	X	X
Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ	X	X	X	X				
Bữa phụ	X	X						
Uống rượu	X	X	X	X	X	X	X	
WHR	X	X	X	X	X	X	X	X
Tỉ lệ mỡ cơ thể	X							
Huyết áp tối đa	X	X	X	X	X	X	X	X
HDL-C	X	X	X					
LDL-C	X	X	X	X	X	X	X	X
Triglyceride	X	X	X	X	X	X	X	X
$P_{H\text{-}L\ test}$	0,693	0,707	0,986	0,971	0,823	0,917	0,603	0,782
AUC	0,691	0,690	0,689	0,688	0,684	0,682	0,680	0,678

Hình 3.6. Các mô hình dự đoán ảnh hưởng của một số yếu tố môi trường với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

X: có; $P_{H\text{-}L\ test}$: nhận được từ kiểm định Hosmer-Lemeshow.

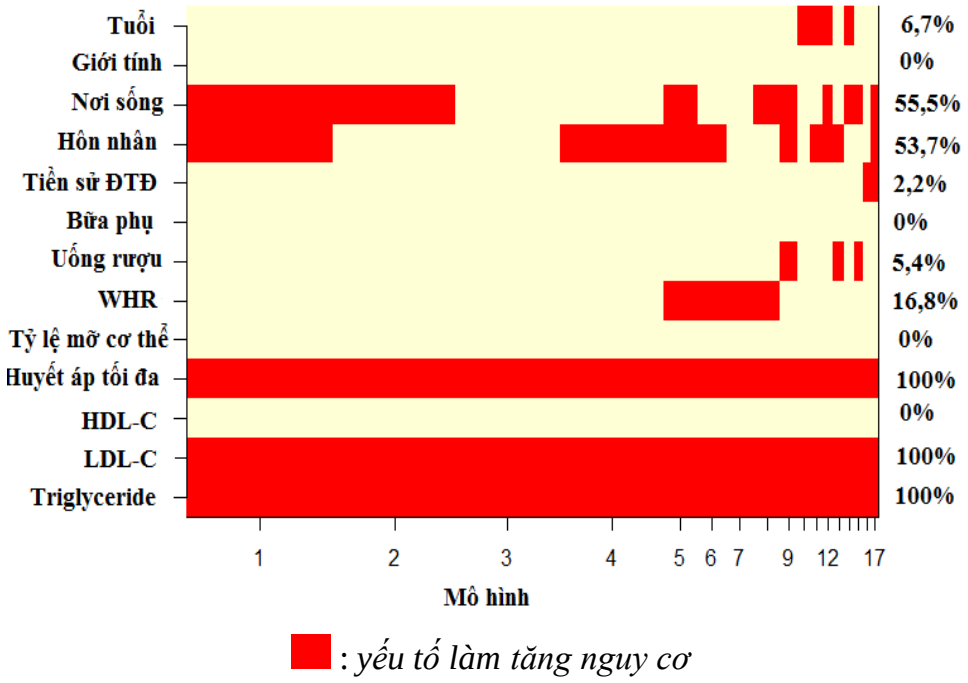
AUC: Area under the curve (diện tích dưới đường cong).



Hình 3.7. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán ảnh hưởng của một số yếu tố môi trường với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Kết quả cho thấy, có 8 mô hình với $P > 0,05$ và giá trị AUC của các mô hình dao động không lớn (0,678 - 0,691). Như vậy, các yếu tố môi trường giúp dự đoán nguy cơ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam 67,8 - 69,1%. Tương tự, các yếu tố môi trường giúp dự đoán nguy cơ IFG 63,9% - 64,8% (Phụ lục 5 - Hình 1, Hình 2), IGT 76,1% - 76,4% (Phụ lục 5 - Hình 4, Hình 5) và kết hợp IFG-IGT 80,4% - 80,9% (Phụ lục 5 - Hình 7, Hình 8).

Để lựa chọn mô hình phù hợp về ảnh hưởng của các yếu tố môi trường với tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ, phân tích BMA được tiến hành để xác định xác suất của các yếu tố tham gia vào mô hình. Kết quả được thể hiện ở Hình 3.8; Phụ lục 5 - Hình 3, Hình 6, Hình 9.



Hình 3.8. Xác suất của một số yếu tố môi trường trong các mô hình dự đoán nguy cơ mắc tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Kết quả Hình 3.8 cho thấy, xác suất các yếu tố tham gia vào các mô hình dự đoán nguy cơ mắc tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam cao nhất là huyết áp tối đa, LDL-C và triglyceride (100%), tiếp đến là nơi sống (55,5%), hôn nhân (53,7%), WHR (16,8%), tuổi (6,7%), uống rượu (5,5%), tiền sử gia đình mắc ĐTĐ (2,2%). Tỉ lệ mỡ cơ thể, giới tính, bữa phụ và HDL-C không đóng góp vào mô hình

(0%). Vì vậy, mô hình phù hợp nhất để nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố môi trường với tiền ĐTĐ là mô hình 8 gồm 6 yếu tố nguy cơ (nơi sống, hôn nhân, WHR, huyết áp tối đa, LDL-C, triglyceride) với khả năng dự đoán theo phân loại của Pepe năm 2009 [110] là chưa cao (67,8%).

Xác suất tham gia của các yếu tố nguy cơ từ môi trường với IFG cao nhất là huyết áp tối đa (100%), nơi sống (97,2%), tiếp đến là triglyceride (45,4%), WHR (10,2%), uống rượu (6,9%), tuổi (5,8%) và thấp nhất là giới tính (0%). Xác suất của các yếu tố môi trường với IGT cao nhất là LDL-C (100%), triglyceride (100%), tiếp đến là HDL-C (75%), huyết áp tối đa (60,5%), WHR (46,7%), nơi sống (10,5%), tỉ lệ mỡ cơ thể (3,0%) còn các yếu tố: tuổi, giới tính, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, thu nhập không đóng góp vào mô hình (0%). Với kết hợp IFG-IGT, xác suất tham gia của các yếu tố gồm: nơi sống 7%, học vấn 16,6%, hôn nhân 85,3%, HDL-C 3,8%, LDL-C 100%, triglyceride 6,9%. Như vậy mô hình phù hợp nhất để nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố môi trường với các loại tiền ĐTĐ là: mô hình 2 với IFG, mô hình 5 với IGT và mô hình 4 với kết hợp IFG-IGT.

Ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ từ môi trường ở các mô hình phù hợp nhất ảnh hưởng tới tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ được thể hiện ở Bảng 3.18; Phụ lục 4 - Bảng 3, Bảng 4, Bảng 5.

Mối liên quan của các yếu tố nguy cơ từ môi trường trong mô hình 8 với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam là nơi sống thành thị ($\beta = 0,78$; $P < 0,0001$), WHR tăng ($\beta = 0,19$; $P = 0,003$), độc thân ($\beta = 0,91$; $P = 0,008$), huyết áp tối đa tăng ($\beta = 0,13$; $P < 0,0001$), LDL-C cao ($\beta = 0,58$; $P < 0,0001$), triglyceride cao ($\beta = 0,50$; $P < 0,0001$).

Mối liên quan của các yếu tố môi trường trong mô hình 2 với IFG là nơi sống thành thị ($\beta = 0,94$; $P < 0,0001$), WHR tăng ($\beta = 0,14$; $P = 0,049$), uống rượu ($\beta = 0,35 - 0,62$; $P < 0,05$), huyết áp tối đa tăng ($\beta = 0,15$; $P < 0,0001$), triglyceride cao ($\beta = 0,38$; $P = 0,012$).

Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường trong mô hình 5 với IGT là nơi sống thành thị (β = 0,94; *P* < 0,0001), WHR tăng (β = 0,36; *P* = 0,002), huyết áp tối đa tăng (β = 0,13; *P* = 0,006), HDL-C thấp (β = 0,76; *P* < 0,008), LDL-C cao (β = 0,88; *P* < 0,0001), triglyceride cao (β = 0,38; *P* = 0,012).

Mối liên quan của các yếu tố môi trường với kết hợp IFG-IGT ở mô hình 4 là trình độ trung học cơ sở (β = - 1,03; *P* = 0,025), độc thân (β = 1,81; *P* = 0,003), HDL-C thấp (β = 0,84; *P* = 0,018), LDL-C cao (β = 1,44; *P* < 0,0001), triglyceride cao (β = 0,97; *P* = 0,005).

Bảng 3.18. Ảnh hưởng của yếu tố môi trường trong mô hình 8 đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Yếu tố nguy cơ	**β**	**SE**	**OR (95% CI)**	***P***
Nơi sống				
Nông thôn	0	0	1	
Thành Thị	0,78	0,20	2,19 (1,5 - 3,3)	**< 0,0001**
WHR	0,19	0,07	1,21 (1,1 - 1,4)	**0,003**
Hôn nhân				
Có vợ/chồng	0	0	1	
Độc thân	0,91	0,35	2,49 (1,3 - 4,9)	**0,008**
Huyết áp tối đa	0,13	0,03	1,14 (1,1 - 1,2)	**< 0,0001**
LDL-C				
Bình thường	0	0	1	
Cao	0,58	0,13	1,79 (1,4 - 2,3)	**< 0,0001**
Triglyceride				
Bình thường	0	0	1	
Cao	0,50	0,12	1,64 (1,3 - 2,1)	**< 0,0001**
Hằng số	- 5,77	0,76		**< 0,0001**

β, SE, OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Tổng hợp mối liên quan của các yếu tố môi trường với tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ trong các mô hình dự đoán phù hợp được thể hiện ở Hình 3.9.

Yếu tố nguy cơ	**Chỉ số**	**Tiền ĐTĐ**	**IFG**	**IGT**	**IFG-IGT**
Mô hình		**6**	**2**	**5**	**4**
Nơi sống thành thị	OR	2,19	2,56	2,56	
	Xác suất	55,5%	97,2%	10,5%	
Độc thân	OR	2,49			6,15
	Xác suất	53,7%			85,3%
Trung học cơ sở	OR				0,36
	Xác suất				16,6%
Uống rượu	OR		1,42 - 1,87		
	Xác suất		6,9%		
WHR tăng	OR	1,21	1,15	1,43	
	Xác suất	16,8%	10,2%	46,7%	
Huyết áp tối đa tăng	OR	1,14	1,16	1,14	
	Xác suất	100%	100%	60,5%	
HDL-C thấp	OR			2,14	2,32
	Xác suất			75%	3,8%
LDL-C cao	OR	1,79		2,41	4,23
	Xác suất	100%		100%	100%
Triglyceride cao	OR	1,64	1,46	1,46	2,65
	Xác suất	100%	45,4%	100%	6,9%
AUC		67,8%	64,8%	76,1%	80,4%

Hình 3.9. Tổng hợp các yếu tố môi trường trong các mô hình dự đoán nguy cơ tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ phù hợp ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

OR nhận được từ phân tích hồi quy logistic đa biến trong các mô hình phù hợp.

Xác suất của các yếu tố tham gia trong mô hình dự đoán theo phân tích BMA.

Các yếu tố môi trường liên quan với tiền ĐTĐ gồm nơi sống thành thị (OR = 2,19; xác suất 55,5%), độc thân (OR = 2,49; xác suất 53,7%), WHR tăng (OR = 1,21; xác suất 16,8%); huyết áp tối đa tăng (OR = 1,14; xác suất 100%), LDL-C cao

(OR = 1,79; xác suất 100%), triglyceride cao (OR = 1,64; xác suất 100%) với khả năng dự đoán 67,8%.

Các yếu tố môi trường liên quan đến IFG là mô hình 2 gồm nơi sống thành thị (OR = 2,56; xác suất 97,2%), uống rượu (OR = 1,42 - 1,87; xác suất 6,9%), WHR tăng (OR = 1,15; xác suất 10,2%), huyết áp tối đa tăng (OR = 1,16; xác suất 100%) và triglyceride cao (OR = 1,46; xác suất 45,4%) với khả năng dự đoán 64,8%.

Mô hình phù hợp phân tích mối liên quan của yếu tố môi trường với IGT là mô hình 4 gồm: nơi sống thành thị (OR = 2,56; xác suất 10,5%), WHR tăng (OR = 1,43; xác suất 46,7%), huyết áp tối đa tăng (OR = 1,14; xác suất 60,5%), HDL-C thấp (OR = 2,14; xác suất 75%), LDL-C cao (OR = 2,41; xác suất 100%) và triglyceride cao (OR = 1,46, xác suất 100%) với khả năng dự đoán mức trung bình là 76,1%.

Mô hình phù hợp phân tích mối liên quan của yếu tố môi trường với kết hợp IFG-IGT là mô hình 4 gồm: độc thân (OR = 6,15; xác suất 85,3%), trung học cơ sở (OR = 0,36; xác suất 16,6%), HDL-C thấp (OR = 2,32; xác suất 3,8%), LDL-C cao (OR = 4,23; xác suất 100%) và triglyceride cao (OR = 2,65; xác suất 6,9%) với khả năng dự đoán tốt là 80,4%.

Kết quả nghiên cứu của Bardenheier và cs năm 2013 cũng xác nhận mối liên quan tổng hợp của các yếu tố môi trường với tiền ĐTĐ gồm triglyceride cao (β = 0,08), HDL-C thấp (β = 0,12) [29].

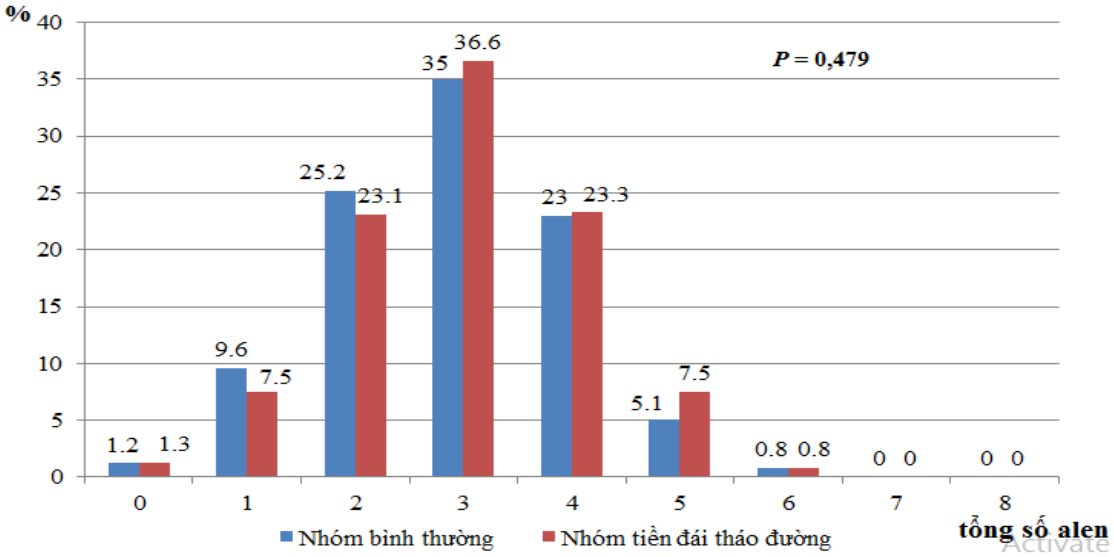
Nghiên cứu của Guasch-Ferré và cs xác định khả năng dự đoán ĐTĐ týp 2 ở người Tây Ban Nha 40 - 64 tuổi ở các thang điểm là khác nhau: mô hình 1 (BMI, tình trạng hút thuốc, uống rượu, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ và sử dụng thuốc hạ huyết áp) là 64,1%; mô hình 2 (gồm mô hình 1 và FPG) là 71,6%; mô hình 3 (tuổi, BMI, chu vi vòng eo, hoạt động thể lực, ăn rau/hoa quả, sử dụng thuốc hạ huyết áp) là 58,5% và mô hình 4 (mô hình 3 và FPG) là 71,6% [71]. Như vậy, giá trị dự đoán trong mô hình gồm các yếu tố môi trường ở nghiên cứu này mức trung bình. Giá trị dự đoán tiền ĐTĐ có thể tăng lên nếu mở rộng thêm các yếu tố môi trường khác. Nghiên cứu Lyssenko và cs năm 2008 báo cáo với một số lượng lớn đối tượng nghiên cứu, trong một thời gian dài theo dõi, yếu tố nguy cơ lâm sàng là một yếu tố dự báo tốt về ĐTĐ trong tương lai [98].

3.5.2. Mối liên quan kết hợp của một số đa hình gen với tiền đái tháo đường

Tiền ĐTĐ và bệnh ĐTĐ týp 2 là bệnh phức tạp chịu ảnh hưởng tương tác của nhiều gen khác nhau, trong đó các gen có thể tương tác lẫn nhau. Dựa vào kết quả kiểu gen của các đa hình gen: rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11*, nghiên cứu tiến hành xác định ảnh hưởng đồng thời của 4 đa hình gen đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

3.5.2.1. Mối liên quan của tổng số alen nguy cơ với tiền đái tháo đường

Sự phân bố số lượng alen nguy cơ trong nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam được thể hiện ở Hình 3.10.



Hình 3.10. Sự phân bố tổng số alen trong nhóm bệnh và nhóm chứng

Kết quả phân tích cho thấy tổng số alen nguy cơ của 4 đa hình rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11* ở các đối tượng nghiên cứu nằm trong khoảng 0 - 6 alen. Không có người nào mang 7 hoặc 8 alen nguy cơ (duy nhất có 1 người mang 8 alen nguy cơ ở nhóm chứng). Tổng số alen nguy cơ chiếm tỉ lệ cao nằm trong khoảng 2 - 4, tính trung bình số alen nguy cơ của nhóm chứng là 2,88 còn ở nhóm tiền ĐTĐ là 2,99 (số liệu không hiểu thị). Tuy nhiên, nghiên cứu chưa nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổng số alen nguy cơ giữa nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ (P = 0,479).

Dựa vào sự phân bố của tổng số các alen nguy cơ theo tứ phân vị, nghiên cứu phân thành 3 nhóm theo tổng số alen nguy cơ: nhóm 1 (có 0 - 1 alen nguy cơ), nhóm 2 (có 2 - 4 alen nguy cơ) và nhóm 3 (có 5 - 6 alen nguy cơ). Kết quả tỉ lệ theo tổng số alen nguy cơ ở nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ và mối liên quan với tiền ĐTĐ điều chỉnh theo tuổi và giới tính được thể hiện ở Bảng 3.19.

Bảng 3.19. Mối liên quan của tổng số alen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Tổng số alen nguy cơ	Nhóm chứng (n = 2130)	Nhóm tiền ĐTĐ (n = 399)	Phân tích đơn biến OR (95% CI)	*P*
0 - 1	576 (27,0%)	99 (24,8%)	1	
2 - 4	1502 (70,5%)	291 (72,9%)	1,11 (0,9 - 1,4)	0,414
5 - 6	52 (2,4%)	9 (2,3%)	1,27 (0,8 - 2,0)	0,932
Thêm 1 alen nguy cơ			1,03 (0,9 - 1,1)	0,553

Kết quả Bảng 3.19 chưa nhận thấy mối liên quan của tổng số alen theo từng nhóm hay phân tích kết hợp với nguy cơ khi tăng thêm 1 alen nguy cơ với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

Mặc dù nghiên cứu tại Trung Quốc xác định mối liên quan của các biến thể gen *CDKAL1, CDKN2A, IGF2BF2, SLC30A8* và *HHEX/IDE* với ĐTĐ týp 2 và IFG với mỗi alen nguy cơ làm tăng nguy cơ mắc IFG/ĐTĐ týp 2 lên 1,21 lần (P = 6,31 x 10^{-11}) và những người mang 7 - 8 alen tăng nguy cơ ĐTĐ týp 2 lên 4,44 lần [149]. Tuy nhiên, tổng số alen là chưa hữu ích khi sử dụng để chẩn đoán lâm sàng. Meigs và cs đã kiểm tra 18 locus có liên quan với ĐTĐ týp 2 trong nghiên cứu Framingham nhận thấy khả năng dự đoán ĐTĐ theo điểm số kiểu gen khi đã điều chỉnh cho các thông số lâm sàng (tuổi, giới tính, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, BMI, FPG, huyết áp tối đa, HDL-C, cholesterol tổng số và triglyceride) không cải thiện một cách đáng kể [101]. Một nghiên cứu tương tự trong quần thể lớn người Thụy Điển đã kiểm tra 16 SNPs có liên quan với ĐTĐ týp 2 cũng cho kết quả tương tự [98]. Những phát hiện về yếu tố di truyền đã nâng cao sự hiểu biết về tiền ĐTĐ và ĐTĐ, nhưng các yếu tố này chỉ giải thích khoảng 10% - 20% nguy cơ gây bệnh

ĐTĐ [34]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chưa nhận thấy mối liên quan của tổng số alen nguy cơ với tiền ĐTĐ. Điều này có thể giải thích do trong 4 đa hình gen đưa vào nghiên cứu, chỉ nhận thấy mối liên quan của rs10811661 gen *CDKN2A* với tiền ĐTĐ. Sự dự đoán về di truyền có thể là hữu ích hơn trong các nhóm người trẻ tuổi do có thể xác định sớm, thuận lợi hơn so với các yếu tố nguy cơ lâm sàng ảnh hưởng ở giai đoạn sau [50].

3.5.2.2. Mối liên quan kết hợp của một số đa hình gen với tiền đái tháo đường

Dựa vào chỉ số AIC và BIC thấp nhất trong các mô hình di truyền giả định được lựa chọn để phân tích mối liên quan của các đa hình với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam là mô hình cộng hợp.

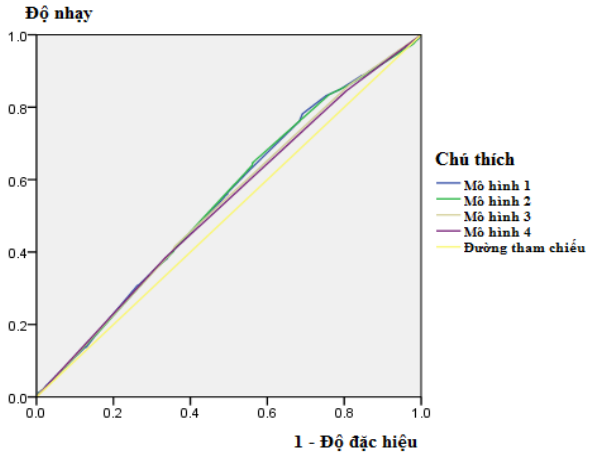
Kết quả phân tích cho thấy mối tương quan giữa các SNP trong các mô hình tối ưu rất thấp (r = - 0,006 đến - 0,041 và r = 0,011 đến 0,031, dữ liệu không hiển thị). Do đó, nghiên cứu tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến theo phương pháp backward liên tục với 4 SNP nghiên cứu để lựa chọn mô hình di truyền phù hợp trong xác định vai trò của các đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam. Kết quả xác định các mô hình di truyền và đường cong ROC của các mô hình được thể hiện ở Hình 3.11 và Hình 3.12.

Mô hình	**1**	**2**	**3**	**4**
Số yếu tố nguy cơ	4	3	2	1
rs9939609 gen *FTO*	X			
rs7903146 gen *TCF7L2*	X	X	X	
rs10811661 gen *CDKN2A*	X	X	X	X
rs5219 gen *KCNJ11*	X	X		
$P_{H\text{-}L\ test}$	0,760	0,118	0,265	0,833
AUC	0,545	0,544	0,537	0,533

Hình 3.11. Các mô hình dự đoán ảnh hưởng của một số đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

X: có; $P_{H\text{-}L\ test}$: nhận được từ kiểm định Hosmer-Lemeshow.

AUC: Area under the curve (diện tích dưới đường cong).

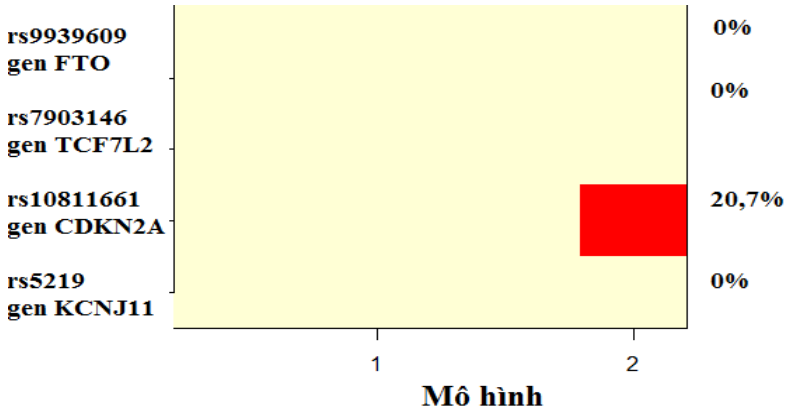


Hình 3.12. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán ảnh hưởng của một số đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Kết quả cho thấy có 4 mô hình được lựa chọn phù hợp với số liệu nghiên cứu với $P_{\text{H-L test}} > 0{,}05$. Tuy nhiên, các mô hình đưa ra đều khả năng dự đoán thấp nguy cơ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam (53,3 - 54,5%) .

Kết quả tương tự cũng nhận thấy đa hình gen giúp dự đoán nguy cơ IFG trong khoảng 56,1% - 53,9% (Phụ lục 5 - Hình 10, Hình 11). Điều này có thể giải thích là do bệnh tiền ĐTĐ là bệnh di truyền đa nhân tố, trong đó, các gen nguy cơ chỉ đóng góp một phần nhỏ trong ảnh hưởng đến tiền ĐTĐ.

Để lựa chọn mô hình phù hợp về ảnh hưởng của các yếu tố di truyền với tiền ĐTĐ, phân tích BMA được tiến hành để tính xác suất của các yếu tố tham gia vào mô hình. Kết quả được thể hiện ở Hình 3.13.



: *yếu tố làm tăng nguy cơ*

Hình 3.13. Xác suất của một số đa hình gen trong các mô hình dự đoán nguy cơ mắc tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Kết quả Hình 3.13 cho thấy, xác suất các yếu tố tham gia vào mô hình dự đoán tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam cao nhất là rs10811661 gen *CDKN2A* (20,7%). Vì vậy, trong các mô hình dự đoán, nghiên cứu lựa chọn mô hình phù hợp cho nghiên cứu ảnh hưởng của gen với tiền ĐTĐ là rs10811661 gen *CDKN2A* với khả năng dự đoán 53,3%.

Kết quả xác định xác suất tham gia của các đa hình gen trong các mô hình dự đoán IFG cao nhất là rs10811661 gen *CDKN2A* (13,7%), tiếp đến là rs9939609 gen *FTO* là 6,3% (tuy nhiên, rs9939609 chưa có mối liên quan với IFG). Còn rs7903146 gen *TCF7L2* và rs5219 gen *KCNJ11* không tham gia vào các mô hình (Phụ lục 5 - Hình 12). Như vậy, mô hình phù hợp dự đoán IFG là mô hình 4 gồm rs10811661 gen *CDKN2A* với khả năng dự đoán 53,9%.

Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu khác báo cáo khả năng dự đoán của mô hình chỉ gồm các đa hình với bệnh tiền ĐTĐ và ĐTĐ týp 2 khá thấp. Theo nghiên cứu của Vaxillaire và cs năm 2007 trên 5212 người từ 30 - 65 tuổi từ nghiên cứu dịch tễ học với hội chứng kháng insulin kéo dài 9 năm đã xác định mô hình dự đoán chỉ gồm 1 gen có giá trị dự đoán AUC thấp với ĐTĐ týp 2: -30G/A gen *GCK* (54,0%), -174G/C gen *IL-6* (54,0%), rs7903146 gen *TCF7L2* (56,0%) và với IFG: -30G/A gen *GCK* (52,0%), -G952G gen *SREBF1* (54,0%), rs7903146 gen *TCF7L2* (55,0%) [137]. Tuy nhiên, khi tăng số lượng SNP thì giá trị của mô hình dự đoán tăng lên đáng kể. Kết quả nghiên cứu của Lyssenko và cs năm 2008 trên 16061 người Thuỵ Điển và 2770 người Phần Lan nhận thấy mô hình gồm ≤ 8 SNP có giá trị dự đoán ĐTĐ týp 2 chỉ là 56%, mô hình gồm ≥ 12 SNP có giá trị dự đoán ĐTĐ týp 2 là 62% [98]. Trong nghiên cứu này, mô hình chỉ gồm rs10811661 gen *CDKN2A* có giá trị dự đoán tiền ĐTĐ là 53,3% và IFG là 53,9%,

Như vậy, khả năng dự đoán của các đa hình gen thấp hơn rất nhiều khi so sánh với các yếu tố môi trường. Tuy nhiên, nghiên cứu về đa hình gen với tiền ĐTĐ là rất cần thiết. Thứ nhất, mối liên quan của biến thể sẽ tăng lên khi gia tăng số alen nguy cơ. Theo Yang và cs ước tính, với khoảng 20 - 25 biến thể gen với tần số alen nhỏ > 0,1 và OR > 1,5 sẽ cho giá trị dự đoán AUC khoảng 80% [152]. Thứ hai, chi phí thấp trong xác định kiểu gen để xác định được người có nguy cơ cao giúp đưa ra các biện pháp can thiệp kịp thời nhằm giảm nguy cơ mắc tiền ĐTĐ.

Ảnh hưởng của rs10811661 gen *CDKN2A* đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam trong phân tích đa biến ở mô hình 4 được thể hiện ở Bảng 3.20.

Bảng 3.20. Ảnh hưởng của đa hình gen trong mô hình 4 đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Yếu tố nguy cơ	β	SE	Phân tích đơn biến	
			OR (95% CI)	*P*
Alen T rs10811661 gen *CDKN2A*	0,17	0,08	1,18 (1,0 - 1,4)	**0,029**
Hằng số	- 1,88	0,11		**< 0,0001**

Kết quả Bảng 3.20 cho thấy mỗi alen T của SNP rs10811661 gen *CDKN2A* đều có liên quan đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam với giá trị β là 0,17 (*P* = 0,029).

Tương tự, alen T của SNP rs10811661 gen *CDKN2A* có liên quan với IFG ở người 40 - 64 tuổi với giá trị β tương ứng là 0,20 (*P* = 0,045) (Phụ lục 4 - Bảng 6).

Tổng hợp mối liên quan của đa hình gen với tiền ĐTĐ và IFG trong các mô hình dự đoán phù hợp được thể hiện ở Hình 3.14.

Yếu tố nguy cơ	Chỉ số	Tiền ĐTĐ	IFG
Mô hình		**4**	**2**
Alen T của rs10811661 gen *CDKN2A*	OR	1,18	1,22
	Xác suất	20,7%	13,7%
AUC		53,3%	53,9%

Hình 3.14. Tổng hợp các đa hình gen trong các mô hình dự đoán tiền ĐTĐ và IFG phù hợp ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

OR nhận được từ phân tích hồi quy logistic đa biến trong các mô hình phù hợp.
Xác suất của các yếu tố tham gia trong mô hình dự đoán theo phân tích BMA.

Mô hình 4 liên quan với tiền ĐTĐ gồm alen T của SNP rs10811661 gen *CDKN2A* (OR = 1,18; xác suất 20,7%) với khả năng dự đoán là 53,3%.

Mô hình 2 liên quan với IFG gồm alen T của SNP rs10811661 gen *CDKN2A* (OR = 1,22; xác suất 13,7%) với khả năng dự đoán là 53,9%.

3.5.3. Mối liên quan kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền đái tháo đường

Mối tương tác kết hợp giữa đa hình gen và môi trường có thể làm gia tăng hoặc giảm nguy cơ tiền ĐTĐ so với từng yếu tố tác động. Các đa hình gen ảnh hưởng đến quá trình trao đổi chất và làm cho các cá thể nhạy cảm hơn với các tác động có hại của các yếu tố môi trường. Do đó, nghiên cứu tiến hành phân tích ảnh hưởng kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ.

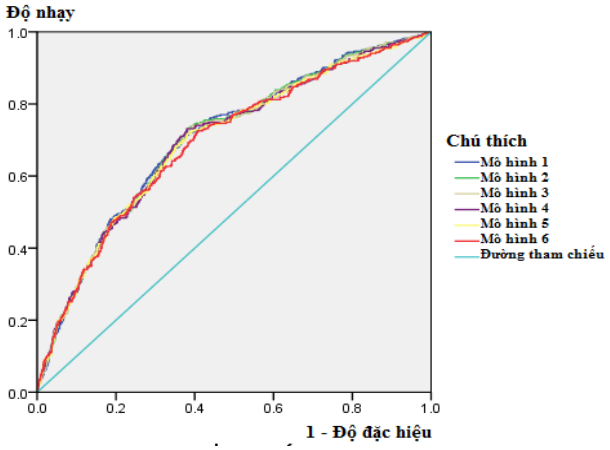
Để lựa chọn mô hình tối ưu để phân tích ảnh hưởng của các yếu tố môi trường và đa hình gen đối với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam, nghiên cứu lựa chọn các biến môi trường và đa hình gen có ý nghĩa từ mục 3.3 và mục 3.4 ($P < 0,05$) đưa vào phân tích hồi quy logistic đa biến theo phương pháp backward liên tục. Các biến phân tích gồm: tuổi, giới tính, nơi sống, tình trạng hôn nhân, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, bữa phụ, uống rượu, WHR, tỉ lệ mỡ cơ thể, huyết áp tối đa, HDL-C, LDL-C, triglyceride và rs10811661 gen *CDKN2A*. Kết quả phân tích hồi quy logistic theo phương pháp backward liên tục và đường cong ROC của các mô hình dự đoán được thể hiện ở Hình 3.15 và Hình 3.16.

Mô hình	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Số yếu tố nguy cơ	**14**	**13**	**12**	**11**	**10**	**9**
Tuổi	X	X	X	X	X	
Giới tính	X	X	X	X		
Nơi sống	X	X	X	X	X	X
Hôn nhân	X	X	X	X	X	X
Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ	X	X	X			
WHR	X	X	X	X	X	X
Tỉ lệ mỡ cơ thể	X					
Huyết áp tối đa	X	X	X	X	X	X
HDL-C	X	X	X	X	X	X
LDL-C	X	X	X	X	X	X
Triglyceride	X	X	X	X	X	X
Bữa phụ	X	X				
Uống rượu	X	X	X	X	X	X
rs10811661 gen *CDKN2A*	X	X	X	X	X	X
$P_{H\text{-}L\ test}$	0,023	0,287	0,156	0,043	0,140	0,623
AUC	0,703	0,701	0,700	0,697	0,696	0,692

Hình 3.15. Các mô hình dự đoán ảnh hưởng kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

X: có; $P_{H\text{-}L\ test}$: nhận được từ kiểm định Hosmer-Lemeshow.

AUC: Area under the curve (diện tích dưới đường cong).



Hình 3.16. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán ảnh hưởng kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Kết quả phân tích cho thấy, có 6 mô hình dự đoán nguy cơ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi với khả năng dự đoán là 69,2% - 70,3%.

Trong các đa hình gen nghiên cứu, rs10811661 gen *CDKN2A* cũng liên quan với IFG. Do đó, tiến hành xác định mô hình phù hợp trong nghiên cứu ảnh hưởng của môi trường và đa hình gen với IFG (Hình 3.17, Phụ lục 5 - Hình 13).

Mô hình	**1**	**2**	**3**
Số yếu tố nguy cơ	**8**	**7**	**6**
Tuổi	X	X	X
Giới tính	X	X	X
Nơi sống	X	X	X
Uống rượu	X	X	
WHR	X		
Huyết áp tối đa	X	X	X
Triglyceride	X	X	X
rs10811661 gen *CDKN2A*	X	X	X
$P_{H\text{-}L\ test}$	0,045	0,083	0,788
AUC	0,676	0,675	0,672

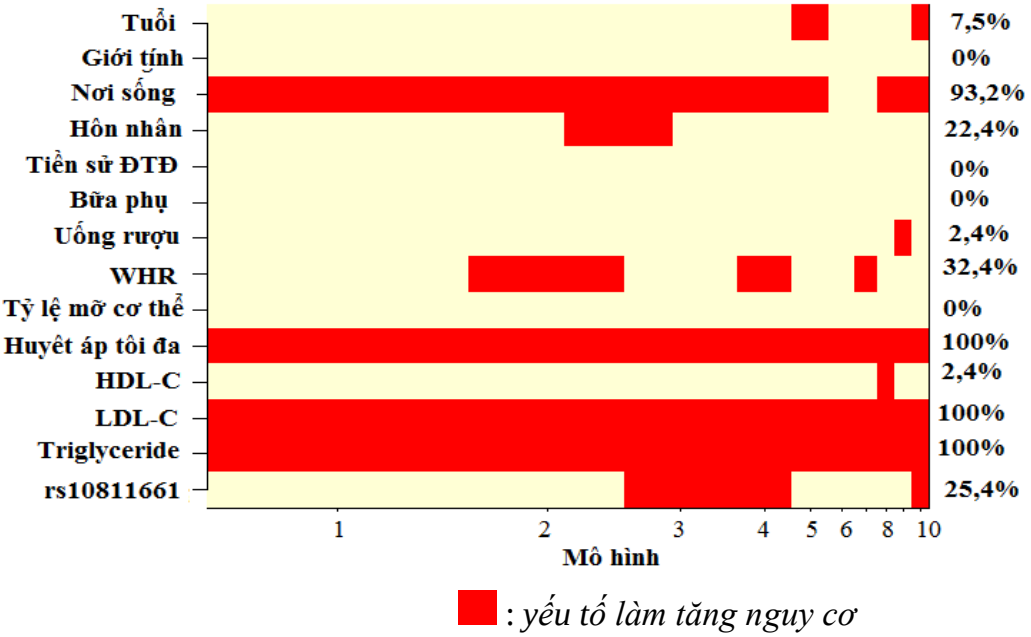
Hình 3.17. Các mô hình nghiên cứu ảnh hưởng kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

X: có; $P_{H\text{-}L\ test}$: nhận được từ kiểm định Hosmer-Lemeshow.

AUC: Area under the curve (diện tích dưới đường cong).

Kết quả Hình 3.17 xác định có 3 mô hình nghiên cứu ảnh hưởng của môi trường và gen với IFG với khả năng dự đoán từ 67,2% - 67,6%.

Để lựa chọn mô hình phù hợp trong nghiên cứu ảnh hưởng đồng thời của các yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ và IFG, nghiên cứu tiến hành xác định xác suất tham gia của các yếu tố vào các mô hình dự đoán dựa vào phân tích hồi quy logicstic BMA. Kết quả được thể hiện ở Hình 3.18, Phụ lục 5 - Hình 14.



Hình 3.18. Xác suất của một số yếu tố môi trường và đa hình gen trong các mô hình dự đoán nguy cơ tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Kết quả Hình 3.18 cho thấy, xác suất tham gia của các yếu tố vào mô hình dự đoán tiền ĐTĐ theo thứ tự: cao nhất là huyết áp tối đa, LDL-C, triglyceride (100%), tiếp là nơi sống (93,2%), WHR (32,4%), rs10811661 gen *CDKN2A* (25,4%), hôn nhân (22,4%), tuổi (7,5%), uống rượu và HDL-C (2,4%). Còn các yếu tố: giới tính, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, bữa phụ và tỉ lệ mỡ cơ thể không đóng góp vào mô hình (0%). Như vậy, mô hình 6 phù hợp nhất cho phân tích ảnh hưởng của môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người trung niên gồm: tuổi, giới tính, nơi sống, hôn nhân, uống rượu, WHR, huyết áp tối đa, HDL-C, LDL-C, triglyceride và rs10811661 gen *CDKN2A* với khả năng dự đoán là 69,7%.

Tương tự, xác suất tham gia của các yếu tố vào mô hình dự đoán IFG theo thứ tự: cao nhất là huyết áp tối đa (100%), nơi sống (97,2%), triglyceride (63,0%),

tiếp là rs10811661 gen *CDKN2A* (13,9%), WHR (9,9%), uống rượu (7,2%), tuổi (6,2%), còn giới tính không đóng góp vào mô hình dự đoán (0%). Vì vậy, mô hình phù hợp để phân tích ảnh hưởng của môi trường và gen với IFG là mô hình 2 gồm: huyết áp tối đa, nơi sống, triglyceride, rs10811661 gen *CDKN2A* và uống rượu với khả năng dự đoán là 67,5%.

Bảng 3.21 trình bày ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ trong mô hình 6 đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam khi phân tích đa biến.

Bảng 3.21. Ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ trong mô hình 6 đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Yếu tố nguy cơ	**β**	**SE**	**OR (95% CI)**	***P***
Nơi sống				
Nông thôn	0	0	1	
Thành Thị	0,86	0,21	2,37 (1,6 - 3,5)	**< 0,0001**
Hôn nhân				
Có vợ/chồng	0	0	1	
Độc thân	0,95	0,34	2,60 (1,3 - 5,0)	**0,004**
Uống rượu				
Không	0	0	1	
1 - 4 cốc/tháng	0,41	0,17	1,45 (1,0 - 2,0)	**0,029**
> 4 cốc/tháng	0,51	0,14	1,67 (1,3 - 1,9)	**0,018**
WHR	0,20	0,067	1,22 (1,1 - 1,4)	**0,003**
Huyết áp tối đa	0,12	0,03	1,13 (1,1 - 1,2)	**< 0,0001**
HDL-C				
Bình thường	0	0	1	
Thấp	0,27	0,13	1,32 (1,0 - 1,7)	**0,031**
LDL-C				
Bình thường	0	0	1	
Cao	0,53	0,13	1,70 (1,3 - 2,2)	**< 0,0001**
Triglyceride				
Bình thường	0	0	1	
Cao	0,57	0,13	1,77 (1,4 - 2,3)	**< 0,0001**
Alen T rs10811661 gen *CDKN2A*	0,19	0,09	1,21 (1,0 - 1,4)	**0,031**
Hằng số	- 6,02	0,78		< 0,001

β, SE, OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Kết quả Bảng 3.21 cho thấy, trong mô hình 6 các yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam, các yếu tố có mối liên quan cao gồm: độc thân (β = 0,95; *P* = 0,004), nơi sống thành thị (β = 0,86; *P* < 0,0001), triglyceride cao (β = 0,57; *P* < 0,0001); LDL-C cao (β = 0,53; *P* < 0,0001); uống rượu > 4 cốc/tháng (β = 0,51; *P* = 0,018); uống rượu 1 - 4 cốc/tháng (β = 0,41; *P* = 0,029). Các yếu tố liên quan thấp gồm: HDL-C thấp (β = 0,27; *P* = 0,031); WHR (β = 0,20; *P* = 0,003), alen T của đa hình gen rs10811661 gen *CDKN2A* (β = 0,19; *P* = 0,031) và huyết áp tối đa tăng (β = 0,12; *P* < 0,0001).

Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường và gen trong mô hình 2 với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam được thể hiện ở Phụ lục 4 - Bảng 7. Kết quả, các yếu tố liên quan đến IFG gồm nơi sống thành thị (β = 0,92; *P* < 0,0001), uống rượu > 4 cốc/tháng (β = 0,69; *P* = 0,012), huyết áp tối đa tăng (β = 0,13; *P* = 0,001), triglyceride cao (β = 0,41; *P* < 0,0001); alen T của rs10811661 gen *CDKN2A* (β = 0,24; *P* = 0,024).

Kết quả tổng hợp mối liên quan của môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ và IFG được thể hiện ở Hình 3.19.

Mô hình phù hợp nghiên cứu ảnh hưởng kết hợp yếu tố đa hình gen và môi trường gồm nơi sống thành thị (OR = 2,37; xác suất 93,2%), độc thân (OR = 2,60; xác suất 22,4%), uống rượu (OR = 1,45 - 1,67; xác suất 2,4%), WHR tăng (OR = 1,22; xác suất 32,4%), huyết áp tối đa tăng (OR = 1,13; xác suất 100%), HDL-C thấp (OR = 1,32; xác suất 2,4%), LDL-C cao (OR = 1,70; xác suất 100%), triglyceride cao (OR = 1,77; xác suất 100%) và alen T của rs10811661 gen *CDKN2A* (OR = 1,21; xác suất 25,4%) với khả năng dự đoán 69,2%.

Các yếu tố môi trường và đa hình gen liên quan đến IFG là mô hình 2 gồm nơi sống thành thị (OR = 2,50; xác suất 97,2%), uống rượu > 4 cốc/tháng (OR = 2,0; xác suất 7,2%), huyết áp tối đa tăng (OR = 1,14; xác suất 100%), triglyceride cao (OR = 1,51; xác suất 63,0%) và alen T của rs10811661 gen *CDKN2A* (OR = 1,27; xác suất 13,9%) với khả năng dự đoán là 67,2%.

Yếu tố nguy cơ	Chỉ số	Tiền ĐTĐ	IFG
Mô hình		**4**	**2**
Nơi sống thành thị	OR	2,37	2,50
	Xác suất	93,2%	97,2%
Độc thân	OR	2,60	
	Xác suất	22,4%	
Uống rượu	OR	1,45 - 1,67	2,0
	Xác suất	2,4%	7,2%
WHR	OR	1,22	
	Xác suất	32,4%	
Huyết áp tối đa	OR	1,13	1,14
	Xác suất	100%	100%
HDL-C thấp	OR	1,32	
	Xác suất	2,4%	
LDL-C cao	OR	1,70	
	Xác suất	100%	
Triglyceride cao	OR	1,77	1,51
	Xác suất	100%	63,0%
Alen T của rs10811661	OR	1,21	1,27
gen *CDKN2A*	Xác suất	25,4%	13,9%
AUC		69,2%	67,2%

Hình 3.19. Tổng hợp các yếu tố môi trường và đa hình gen trong các mô hình dự đoán tiền ĐTĐ và IFG phù hợp ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

OR nhận được từ phân tích hồi quy logistic đa biến trong các mô hình phù hợp.

Xác suất của các yếu tố tham gia trong mô hình dự đoán theo phân tích BMA.

Như vậy, có sự khác biệt về các mô hình dự đoán gồm các yếu tố môi trường và/hoặc đa hình gen. Mô hình có các yếu tố môi trường: nơi sống, hôn nhân, WHR, huyết áp tối đa, LDL-C, triglyceride với khả năng dự đoán là 67,8%; còn mô hình chỉ gồm đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* với khả năng dự đoán là 53,3%. Khi

thêm đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* vào mô hình dự đoán tiền ĐTĐ gồm yếu tố môi trường thì khả năng dự đoán của mô hình tăng lên không đáng kể là 69,2% (tăng 1,4% so với mô hình dự đoán chỉ gồm yếu tố môi trường). Tương tự, khi thêm đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* vào mô hình dự đoán IFG gồm yếu tố môi trường thì khả năng dự đoán của mô hình là 67,2% (tăng 2,4% so với mô hình dự đoán chỉ gồm yếu tố môi trường).

Kết quả nghiên cứu của Lyssenko và cs năm 2008 trên 16061 người Thuỵ Điển và 2770 người Phần Lan nhận thấy mô hình gồm tuổi, giới tính, tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, BMI, huyết áp, triglyceride, FPG và ≤ 8 đa hình gen có khả năng dự đoán ĐTĐ týp 2 là 75% [98]. Như vậy, việc bổ sung các đa hình gen vào mô hình lâm sàng giúp cải thiện lực mẫu, tăng cường khả năng dự đoán, giúp phân loại những đối tượng có nguy cơ cao. Do đó, mô hình gồm các yếu tố môi trường và đa hình gen với khả năng dự đoán tốt có thể giúp (1) người có nguy cơ cao thay đổi hành vi của mình để ngăn chặn tiến triển bệnh, (2) tối ưu hóa các điều trị trong y học, (3) giảm các tác dụng phụ không đáng có của sự can thiệp, (4) xác định hoạt động của gen thông qua tương tác với môi trường, (5) cải thiện hiệu quả và chi phí chăm sóc sức khỏe.

Như vậy, nghiên cứu này đã cung cấp phân tích kết hợp của một số yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ. Trong phạm vi nghiên cứu này, các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam gồm nơi sống thành thị, tình trạng độc thân, trình độ học vấn trung học cơ sở, mức thu nhập khoảng tứ phân vị thứ 2, huyết áp tối đa tăng, uống rượu, HDL-C thấp, LDL-C cao, triglyceride cao, alen T của đa hình rs10811661 gen *CDKN2A*.

Về điểm mạnh, đây là nghiên cứu đầu tiên trên quần thể người Việt Nam về ảnh hưởng của các đa hình gen: rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11* đến nguy cơ mắc tiền ĐTĐ và các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi. Nghiên cứu đã phân tích kết hợp mối liên quan của các yếu tố môi trường và đa hình gen đến nguy cơ mắc tiền ĐTĐ, qua đó phân tích các yếu tố trong mô hình dự đoán tối ưu nguy cơ mắc tiền ĐTĐ ở người

Việt Nam 40 - 64 tuổi. Trong khi, hầu hết các nghiên cứu tập trung phân tích một số yếu tố liên quan từ môi trường sống với tiền ĐTĐ và IGT, rất ít các nghiên cứu về IFG và kết hợp IFG-IGT được thực hiện. Thứ hai, nghiên cứu được thực hiện trên quần thể với số lượng mẫu lớn thuộc đồng bằng sông Hồng, Việt Nam. Đối tượng nghiên cứu đồng nhất là người dân tộc Kinh từ 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam giúp hạn chế sự phân tầng của đối tượng. Thứ 3, phương pháp xác định tiền ĐTĐ gồm IFG và/hoặc IGT sử dụng máu tĩnh mạch trong xét nghiệm FPG và glucose 2 giờ trong nghiệm pháp OGTT, đảm bảo độ chính xác cao. Phương pháp này được sử dụng rộng rãi như là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán tiền ĐTĐ.

Bên cạnh đó, nghiên cứu còn một số hạn chế. Thứ nhất, nghiên cứu bệnh - chứng chưa sử dụng phương pháp ghép cặp giữa nhóm bệnh và nhóm chứng để hạn chế các biến gây nhiễu như tuổi, giới tính mà sử dụng toàn bộ đối tượng bình thường và tiền ĐTĐ trong nghiên cứu cắt ngang để được lực mẫu lớn nhất. Để hạn chế các biến nhiễu này, trong phân tích hồi quy logistic đã điều chỉnh theo tuổi và giới tính. Thứ hai, nghiên cứu chưa nhận thấy mối liên quan của đặc điểm ăn uống và đặc điểm thể lực. Số lượng đa hình gen trong nghiên cứu chưa nhiều và chủ yếu tập trung vào các đa hình gen có mối liên quan mạnh với ĐTĐ týp 2 đã được báo cáo. Thứ 3, trong nghiên cứu về tiền ĐTĐ cũng như ĐTĐ týp 2 cần đánh giá suy giảm tiết insulin và kháng insulin, nhưng trong phạm vi của nghiên cứu chưa đủ kinh phí để thực hiện các xét nghiệm nồng độ insulin trước và sau dung nạp glucose. Cuối cùng, giá trị của mô hình dự đoán gồm các yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền ĐTĐ chưa cao (69,2%). Vì vậy, cần mở rộng nghiên cứu trên số lượng mẫu lớn hơn, tính năng lượng khẩu phần ăn và hoạt động thể lực, phân tích nhiều đa hình gen ảnh hưởng đến cả các tính trạng glucose huyết. Đặc biệt, cần xác định tác động trực tiếp hay gián tiếp của các yếu tố đến tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. Kết luận

- **Kết luận 1. Tỉ lệ tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam**

Tỉ lệ tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam ở mức cao (15,2%), trong đó phần lớn là rối loạn glucose huyết lúc đói (9,2%). Tỉ lệ tiền đái tháo đường tăng dần theo nhóm tuổi từ nhóm 40 - 44 tuổi (11,5%) và cao nhất ở nhóm 55 - 59 tuổi (20,6%), sau đó giảm ở nhóm 60 - 64 tuổi (16,4%). Tỉ lệ tiền đái tháo đường ở vùng thành thị (32%) cao hơn 2 lần so với ở vùng nông thôn (14,2%).

- **Kết luận 2. Mối liên quan của các yếu tố môi trường với tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam**

Các yếu tố môi trường làm tăng nguy cơ tiền đái tháo đường gồm nơi sống thành thị (OR = 2,19 - 2,56), tình trạng độc thân (OR = 2,49 - 6,15), tiền sử gia đình mắc đái tháo đường (OR = 1,77 - 2,31), thu nhập khoảng tứ phân vị thứ 2 (OR = 1,66), uống rượu (OR = 1,42 – 1,87), tỉ số eo/mông cao (OR = 1,21 - 1,43), thừa cân (OR = 1,28 - 1,60), huyết áp tối đa tăng (OR = 1,14 - 1,16), HDL-C thấp (OR = 2,14 - 2,32), LDL-C cao (OR = 1,79), triglyceride cao (OR = 1,46 - 2,65). Trong khi trình độ học vấn tăng làm giảm nguy cơ mắc tiền đái tháo đường (OR = 0,34).

- **Kết luận 3. Mối liên quan của đa hình gen với tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam**

Trong 4 đa hình rs9939609 gen *FTO*, rs7903146 gen *TCF7L2*, rs10811661 gen *CDKN2A* và rs5219 gen *KCNJ11*, nghiên cứu chỉ nhận thấy mối liên quan của rs10811661 gen *CDKN2A* với tiền đái tháo đường ở mô hình đồng trội (OR = 1,40) và cộng hợp với mỗi alen T (OR = 1,18); với rối loạn glucose huyết lúc đói ở mô hình cộng hợp với mỗi alen T (OR = 1,22).

- **Kết luận 4. Ảnh hưởng kết hợp các yếu tố môi trường và đa hình gen với tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam**

Mô hình dự đoán tiền đái tháo đường từ một số yếu tố môi trường và đa hình gen gồm: nơi sống, hôn nhân, uống rượu, tỉ lệ eo/mông, huyết áp tối đa, HDL-C, LDL-C, triglyceride và rs10811661 gen *CDKN2A*.

Mô hình dự đoán rối loạn dung nạp glucose huyết lúc đói từ một số yếu tố môi trường và đa hình gen gồm: nơi sống, uống rượu, huyết áp tối đa, triglyceride và rs10811661 gen *CDKN2A*.

2. Kiến nghị

- Cần chú trọng tăng cường hoạt động thể lực, hạn chế uống rượu, dinh dưỡng hợp lí phòng chống thừa cân béo phì, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp nhằm hạn chế nguy cơ tiến triển tiền đái tháo đường nói riêng và phòng chống bệnh tật nói chung nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống và tuổi thọ người Việt Nam
- Sử dụng đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* trong các mô hình dự báo sớm nguy cơ tiền đái tháo đường giúp giảm khả năng tiến triển đái tháo đường týp 2 và các biến chứng.
- Cần nghiên cứu ảnh hưởng của khẩu phần ăn, mức độ hoạt động thể lực và tăng số lượng đa hình gen để nâng cao khả năng dự đoán nguy cơ mắc tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi.
- Tiếp tục nghiên cứu các đối tượng ở độ tuổi và vùng địa lý khác nhau để thấy rõ vai trò ảnh hưởng của các yếu tố môi trường và đa hình gen đến tiền đái tháo đường ở người 40 - 64 tuổi trên quần thể người Việt Nam.

.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ

STT Tác giả (năm), tên bài báo, tên tạp chí

1. **Nguyễn Thị Trung Thu**, Phạm Trần Phương, Trần Quang Bình, (2014), "Tình hình tiền đái tháo đường và một số yếu tố liên quan ở nam giới từ 40 - 64 tuổi tại vùng nông thôn tỉnh Hà Nam", *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học tự nhiên và công nghệ*, 30(1S), tr. 202-209.

2. **Nguyễn Thị Trung Thu,** Phạm Trần Phương, Trần Quang Bình (2014), "Mối liên quan của SNP rs7903146 trên gen *TCF7L2* với tiền đái tháo đường ở phụ nữ tuổi trung niên tại vùng nông thôn tỉnh Hà Nam", *Tạp chí Y học dự phòng*, 24(11), tr. 42-29.

3. Binh T.Q., **Thu N.T.T.**, Phuong P.T., Nhung B.T., Nhung T.T.H. (2015), "*CDKN2A*-rs10811661 polymorphism, waist-hip ratio, systolic blood pressure, and dyslipidemia are the independent risk factor for prediabetes in a Vietnamese population", *BMC Genetics*, 16, pp. 107-114.

4. **Nguyễn Thị Trung Thu,** Phạm Thu Trang, Phạm Trần Phương, Nguyễn Đỗ Huy, Trần Quang Bình (2015), "Đa hình rs9939609 trên gen *FTO* và nguy cơ mắc tiền đái tháo đường ở nam giới trung niên tỉnh Hà Nam", *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, 31(4S), tr. 395-401.

5. **Nguyễn Thị Trung Thu**, Phạm Trần Phương, Nguyễn Đỗ Huy, Trần Quang Bình (2015), "Nguy cơ mắc tiền đái tháo đường ở phụ nữ trung niên vùng nông thôn tỉnh Hà Nam", *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, 31(4S), tr. 388-394.

6. **Nguyễn Thị Trung Thu,** Trần Quang Bình (2016), "Sử dụng phương pháp allele specific PCR để xác định kiểu gen của đa hình E23K gen *KCNJ11* trên quần thể người Việt Nam", Báo cáo Khoa học về nghiên cứu và giảng dạy Sinh học ở Việt Nam - Hội nghị Khoa học Quốc gia lần thứ 2, tr. 753-761.

7. **Nguyễn Thị Trung Thu,** Trần Quang Bình (2016), "Hội chứng chuyển hóa và yếu tố nguy cơ ở người trung niên bị tiền đái tháo đường", *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, 32 (giấy nhận đăng).

8. **Nguyễn Thị Trung Thu**, Phạm Trần Phương, Trần Quang Bình (2017), "Xác định đa hình rs10811661 gen *CDKN2A* trên quần thể người Việt Nam sử dụng phương pháp AS-PCR và RFLP-PCR", *Tạp chí Khoa học Đại học Sư phạm Hà Nội: Khoa học tự nhiên*, 62 (giấy nhận đăng).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

A. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

[1]. Phan Nguyễn Thanh Bình, Yasunori Abe, Hiroyuki Tamemoto, Phạm Gia Tiến, Lê Nguyễn Trung Đức Sơn, Trần Thị Minh Hạnh và cs (2012), "Khảo sát ảnh hưởng của biến dị tại gen *PPARGγ* trên tình trạng bất dung nạp glucose ở người Việt Nam", *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 8(3).

[2]. Đỗ Thanh Bình và Nguyễn Thị Tố Nga (2012), "Tình hình bệnh đái tháo đường, tiền đái tháo đường ở Quảng Bình năm 2011", *Tạp chí Nội tiết đái tháo đường, Hội nghị nội tiết và đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI*, tr. 33-38.

[3]. Tạ Văn Bình (2006), *Dịch tễ học đái tháo đường ở Việt Nam - Phương pháp điều trị*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

[4]. Tạ Văn Bình (2006), *Bệnh đái tháo đường - tăng glucose máu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

[5]. Tạ Văn Bình (2007), "Tìm hiểu kiến thức, thái độ và thực hành về phòng chống đái tháo đường ở người có nguy cơ", *Tạp chí Thông tin Y dược*, 7, tr. 14-20.

[6]. Tạ Văn Bình (2007), *Những nguyên lí nền tảng bệnh đái tháo đường - tăng glucose máu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

[7]. Bộ Y tế, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết - chuyển hoá*, Ban hành kèm quyết định số 3879/QĐ-BYT ngày 30 tháng 9 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế.

[8]. Bộ môn Thống kê Y tế (2015), *Thống kê y sinh học ứng dụng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

[9]. Nguyễn Thị Kim Cúc, Trần Văn Nhật, Tôn Thất Thạch (2008), "Thực trạng đái tháo đường và một số yếu tố liên quan tại thành phố Đà Nẵng", *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 4(3+4), tr. 41-47.

[10]. Nguyễn Thị Kim Cúc, Trần Hữu Dàng (2011), "Nghiên cứu các yếu tố nguy cơ gây nên đái tháo đường ở người dân trong độ tuổi lao động tại thành phố Đà Nẵng năm 2009", *Tạp chí Nội tiết đái tháo đường*, 2, tr. 175-183.

[11]. Đỗ Thị Ngọc Diệp, Phan Nguyễn Thanh Bình, Trần Quốc Cường, Lê Thị Kim Qui (2012), "Dịch tễ học bệnh rối loạn chuyển hóa tại thành phố Hồ Chí Minh: xu hướng gia tăng và trẻ hóa", *Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm*, 8(3), tr. 1-5.

[12]. Đỗ Thị Ngọc Diệp, Phan Nguyễn Thanh Bình, Trần Quốc Cường, Lê Thị Kim Qui, Lê Nguyễn Trung Đức Sơn (2012), "Thực trạng bệnh đái tháo đường týp 2, hội chứng chuyển hóa và một số yếu tố liên quan tại thành phố Hồ Chí Minh", *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 8(4), tr. 73-79.

[13]. Phan Hướng Dương, Nguyễn Vinh Quang, Lê Phong, Đỗ Mạnh Cường, Nguyễn Thị Hồng, Lê Thị Song Hương, Hoàng Trung Vinh, Nguyễn Trần Hiển (2013), "Tỉ lệ đái tháo đường, tiền đái tháo đường và một số yếu tố nguy cơ ở người quá cân béo phì tại bốn phường của thành phố Hải Phòng", *Tạp chí Y học Dự phòng*, 23(7), tr. 75-85.

[14]. Trịnh Bỉnh Dy (2005), *Sinh lí học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

[15]. Lê Thị Hợp, Lê Bạch Mai, Nguyễn Công Khẩn (2008), "Tình trạng béo phì và hội chứng chuyển hóa ở Việt Nam", *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 4(3+4).

[16]. Thái Quang Hùng, Huỳnh Thế Xọn (2011), "Tỉ lệ mắc đái tháo đường, tiền đái tháo đường ở đối tượng có nguy cơ tại huyện Krông Pak, tỉnh Đăk lăk năm 2010", *Tạp chí Y Dược học*, 3, tr. 80-85.

[17]. Hạnh Huỳnh (2012), "Diabesity: Miễn dịch học và nguyên tắc phòng ngừa", *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 8(3), tr. 101-105.

[18]. Nguyễn Thị Lâm, Hà Huy Khôi (2009), "Vai trò dinh dưỡng và chế độ ăn trong dự phòng và hỗ trợ điều trị bệnh đái tháo đường", *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 5(1), tr. 2-14.

[19]. Hoàng Kim Ước, Phan Hướng Dương, Lê Văn Xanh, Nguyễn Công Bộ và cs (2007), " Điều tra dịch tễ học bệnh đái tháo đường và yếu tố nguy cơ ở tỉnh Kiên Giang năm 2004". *Hội nghị khoa học toàn quốc chuyên ngành nội tiết và chuyển hóa lần thứ III*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 694-708.

[20]. Nguyễn Vinh Quang, Nguyễn Quốc Việt (2014), "Kết quả hoạt động điều tra lập bản đồ dịch tễ học bệnh đái tháo đường toàn quốc năm 2012", *Tạp chí Y học thực hành*, 929 + 930, tr. 82-86.

[21]. Nguyễn Văn Tuấn (2014), *Phân tích dự liệu với R*, Nhà xuất bản Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh.

[22]. Doãn Thị Tường Vi (2011), "Một số yếu tố nguy cơ đối với tỉ lệ đái tháo đường týp 2 ở đối tượng 30 - 60 tuổi tại bệnh viện 19 - 8", *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 7(1), tr. 51-60.

B. TÀI LIỆU TIẾNG ANH

[23]. Abdul-Ghani M. A., Tripathy D. and Defronzo R. A. (2006), "Contributions of β-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose", *Diabetes care*, 29(5), pp. 1130-1139.

[24]. Abdul-Ghani M. A., Sabbah M., Kher J., Minuchin O., Vardi P. and Raz I. (2006), "Different contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction in overweight Israeli Arabs with IFG and IGT", *Diabetes/metabolism research and reviews*, 22(2), pp. 126-130.

[25]. Aekplakorn W., Chariyalertsak S., Kessomboon P., Sangthong R., Inthawong R., Putwatana P., et al. (2011), "Prevalence and management of diabetes and metabolic risk factors in Thai adults the Thai national health examination survey IV, 2009", *Diabetes Care*, 34(9), pp. 1980-1985.

[26]. American Diabetes Association (2010), "Diagnosis and classification of diabetes mellitus", *Diabetes Care*, 33(Supplement 1), pp. S62-S69.

[27]. Anjana R., Pradeepa R., Deepa M., Datta M., Sudha V., Unnikrishnan R., et al. (2011), "Prevalence of diabetes and prediabetes (impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance) in urban and rural India: Phase I results of the Indian Council of Medical Research-INdia DIABetes (ICMR-INDIAB) study", *Diabetologia*, 54(12), pp. 3022-3027.

[28]. Ayas N. T., White D. P., Al-Delaimy W. K., Manson J. E., Stampfer M. J., Speizer F. E., et al. (2003), "A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women", *Diabetes Care*, 26(2), pp. 380-384.

[29]. Bardenheier B. H., Bullard K. M., Caspersen C. J., Cheng Y. J., Gregg E. W. and Geiss L. S. (2013), "A Novel Use of Structural Equation Models to Examine Factors Associated With Prediabetes Among Adults Aged 50 Years and Older National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2006", *Diabetes Care*, 36(9), pp. 2655-2662.

[30]. Barr E. L., Zimmet P. Z., Welborn T. A., Jolley D., Magliano D. J., Dunstan D. W., 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), pp. 151-157.

[31]. Barros C., Araujo-Neto A., Lopes T., Barros M., Motta F., Canalle R., et al. (2014), "Association of the rs7903146 and rs12255372 polymorphisms in the *TCF7L2* gene with type 2 diabetes in a population from northeastern Brazil", *Genet Mol Res*, 13(3), pp. 7889-98.

[32]. Bartsch D. K., Sina-Frey M., Lang S., Wild A., Gerdes B., Barth P., et al. (2002), "*CDKN2A* germline mutations in familial pancreatic cancer", *Annals of Surgery*, 236(6), pp. 730-737.

[33]. Bennett P., Knowler W., Pettitt D., Carraher M. and Vasquez B. (1982), "Longitudinal studies of the development of diabetes in the Pima Indians", *Diabetes Epidemiology*, pp. 65-74.

[34]. Billings L. K. and Florez J. C. (2010), "The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS?", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1212(1), pp. 59-77.

[35]. Binh T. Q., Phuong P. T., Nhung B. T., Thoang D. D., Lien H. T. and Van Thanh D. (2013), "Association of the common *FTO*-rs9939609 polymorphism with type 2 diabetes, independent of obesity-related traits in a Vietnamese population", *Gene*, 513(1), pp. 31-35.

[36]. Bird A. (2007), "Perceptions of epigenetics", *Nature*, 447(7143), pp. 396-398.

[37]. Borch-Johnsen K., Colagiuri S., Balkau B., Glümer C., Carstensen B., Ramachandran A., et al. (2004), "Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia", *Diabetologia*, 47(8), pp. 1396-1402.

[38]. Brunetti A., Chiefari E. and Foti D. (2014), "Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus", *World J Diabetes*, 5(2), pp. 128-40.

[39]. Burrin J. and Alberti K. (1990), "What is blood glucose: can it be measured?", *Diabetic Medicine*, 7(3), pp. 199-206.

[40]. Chan J. C., Malik V., Jia W., Kadowaki T., Yajnik C. S., Yoon K.-H., et al. (2009), "Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology", *Jama*, 301(20), pp. 2129-2140.

[41]. Chauhan G., Spurgeon C. J., Tabassum R., Bhaskar S., Kulkarni S. R., Mahajan A., et al. (2010), "Impact of common variants of *PPARG*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKN2A*, *IGF2BP2*, and *CDKAL1* on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians", *Diabetes*, 59(8), pp. 2068-2074.

[42]. Cheung B. M. and Li C. (2012), "Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway?", *Current atherosclerosis reports*, 14(2), pp. 160-166.

[43]. Cheung C. Y., Tso A. W., Cheung B. M., Xu A., Fong C. H., Ong K., et al. (2011), "The *KCNJ11* E23K polymorphism and progression of glycaemia in Southern Chinese: a long-term prospective study", *PloS One*, 6(12), p. e28598.

[44]. Chistiakov D., Potapov V., Khodirev D., Shamkhalova M., Shestakova M. and Nosikov V. (2009), "Genetic variations in the pancreatic ATP-sensitive potassium channel, β-cell dysfunction, and susceptibility to type 2 diabetes", *Acta diabetologica*, 46(1), pp. 43-49.

[45]. Cho Y. S., Chen C.-H., Hu C., Long J., Ong R. T. H., Sim X., et al. (2012), "Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians", *Nature genetics*, 44(1), pp. 67-72.

[46]. Colagiuri S. (2011), "Epidemiology of prediabetes", *Medical Clinics of North America*, 95(2), pp. 299-307.

[47]. Cowie C. C., Rust K. F., Ford E. S., Eberhardt M. S., Byrd-Holt D. D., Li C., et al. (2009), "Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005-2006", *Diabetes Care*, 32(2), pp. 287-294.

[48]. Cullmann M., Hilding A. and Östenson C. G. (2012), "Alcohol consumption and risk of prediabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population", *Diabetic Medicine*, 29(4), pp. 441-452.

[49]. Damcott C. M., Pollin T. I., Reinhart L. J., Ott S. H., Shen H., Silver K. D., et al. (2006), "Polymorphisms in the Transcription Factor 7-Like 2 (*TCF7L2*) Gene Are Associated With Type 2 Diabetes in the Amish Replication and Evidence for a Role in Both Insulin Secretion and Insulin Resistance", *Diabetes*, 55(9), pp. 2654-2659.

[50]. De Miguel-Yanes J. M., Shrader P., Pencina M. J., Fox C. S., Manning A. K., Grant R. W., et al. (2011), "Genetic risk reclassification for type 2 diabetes by age below or above 50 years using 40 type 2 diabetes risk single nucleotide polymorphisms", *Diabetes Care*, 34(1), pp. 121-125.

[51]. Decode Study Group and European Diabetes Epidemiology Study Group (1998), "Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data", *British Medical Journal*, 317(7155), pp. 371-375.

[52]. Defronzo R. A. (2009), "From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus", *Diabetes*, 58(4), pp. 773-795.

[53]. Dembele K., Nguyen K. H., Hernandez T. A. and Nyomba B. G. (2009), "Effects of ethanol on pancreatic beta-cell death: interaction with glucose and fatty acids", *Cell Biology and Toxicology*, 25(2), pp. 141-152.

[54]. Diabetes Prevention Program Research Group (2002), "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin", *The New England Journal of Medicine*, 346(6), pp. 393-403.

[55]. Díaz-Redondo A., Giráldez-García C., Carrillo L., Serrano R., García-Soidán F. J., Artola S., et al. (2015), "Modifiable risk factors associated with prediabetes in men and women: a cross-sectional analysis of the cohort study in primary health care on the evolution of patients with prediabetes (PREDAPS-Study)", *BMC family practice*, 16(1), p. 1.

[56]. Dupuis J., Langenberg C., Prokopenko I., Saxena R., Soranzo N., Jackson A. U., et al. (2010), "New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk", *Nature Genetics*, 42(2), pp. 105-116.

[57]. Florez J. (2008), "Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes?", *Diabetologia*, 51(7), pp. 1100-1110.

[58]. Florez J. C., Jablonski K. A., Bayley N., Pollin T. I., De Bakker P. I., Shuldiner A. R., et al. (2006), "*TCF7L2* polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program", *New England Journal of Medicine*, 355(3), pp. 241-250.

[59]. Frayling T. M., Timpson N. J., Weedon M. N., Zeggini E., Freathy R. M., Lindgren C. M., et al. (2007), "A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity", *Science*, 316(5826), pp. 889-894.

[60]. Freitas M. P. D., Loyola Filho A. I. D. and Lima-Costa M. F. (2011), "Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in a population of community-dwelling Brazilian elderly: the Bambuí Cohort Study of Aging", *Cadernos de Saúde Pública*, 27, pp. s351-s359.

[61]. Gangwisch J., Heymsfield S., Boden-Albala B., Buijs R., Kreier F., Pickering T., et al. (2007), "Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large US sample", *Sleep*, 30(12), pp. 1667-1673.

[62]. Garber A., Handelsman Y., Einhorn D., Bergman D., Bloomgarden Z., Fonseca V., et al. (2008), "Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia-when do the risks of diabetes begin?", *Endocrine Practice*, 14(7), pp. 933-946.

[63]. Gavin I J. R., Alberti K., Davidson M. B. and Defronzo R. A. (1997), "Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus", *Diabetes Care*, 20(7), pp. 1183-1197.

[64]. Gerken T., Girard C. A., Tung Y.-C. L., Webby C. J., Saudek V., Hewitson K. S., et al. (2007), "The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase", *Science*, 318(5855), pp. 1469-1472.

[65]. Gerstein H. C., Santaguida P., Raina P., Morrison K. M., Balion C., Hunt D., et al. (2007), "Annual incidence and relative risk of diabetes in people with

various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 78(3), pp. 305-312.

[66]. Golden S. H., Brown A., Cauley J. A., Chin M. H., Gary-Webb T. L., Kim C., et al. (2012), "Health disparities in endocrine disorders: biological, clinical, and nonclinical factors—an Endocrine Society scientific statement", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(9), pp. 1579-1639.

[67]. Gottlieb D. J., Punjabi N. M., Newman A. B., Resnick H. E., Redline S., Baldwin C. M., et al. (2005), "Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance", *Archives of Internal Medicine*, 165(8), pp. 863-867.

[68]. Govindarajan G., Sowers J. R. and Stump C. S. (2006), "Hypertension and diabetes mellitus", *European Cardiology*, 2, pp. 1-7.

[69]. Grant S. F., Thorleifsson G., Reynisdottir I., Benediktsson R., Manolescu A., Sainz J., et al. (2006), "Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes", *Nature Genetics*, 38(3), pp. 320-323.

[70]. Grunnet L. G., Brøns C., Jacobsen S., Nilsson E., Astrup A., Hansen T., et al. (2009), "Increased recovery rates of phosphocreatine and inorganic phosphate after isometric contraction in oxidative muscle fibers and elevated hepatic insulin resistance in homozygous carriers of the A-allele of *FTO* rs9939609", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(2), pp. 596-602.

[71]. Guasch-Ferré M., Bulló M., Costa B., Martínez-Gonzalez M. Á., Ibarrola-Jurado N., Estruch R., et al. (2012), "A risk score to predict type 2 diabetes mellitus in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk", *PLoS One*, 7(3), p. e33437.

[72]. Gupta A. K., Brashear M. M. and Johnson W. D. (2011), "Coexisting prehypertension and prediabetes in healthy adults: a pathway for accelerated cardiovascular events", *Hypertension Research*, 34(4), pp. 456-461.

[73]. Guthold R., Ono T., Strong K. L., Chatterji S. and Morabia A. (2008), "Worldwide variability in physical inactivity: a 51-country survey", *American Journal of Preventive Medicine*, 34(6), pp. 486-494.

[74]. Hales C. and Barker D. (2013), "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis", *International Journal of Epidemiology*, 42(5), pp. 1215-1222.

[75]. Hansson O., Zhou Y., Renström E. and Osmark P. (2010), "Molecular function of *TCF7L2*: Consequences of *TCF7L2* splicing for molecular function and risk for type 2 diabetes", *Current Diabetes Reports*, 10(6), pp. 444-451.

[76]. Harinck F., Kluijt I., Van Der Stoep N., Oldenburg R. A., Wagner A., Aalfs C. M., et al. (2012), "Indication for *CDKN2A*-mutation analysis in familial pancreatic cancer families without melanomas", *Journal of Medical Genetics*, 49(6), pp. 362-365.

[77]. Hertel J. K., Johansson S., Sonestedt E., Jonsson A., Lie R. T., Platou C. G., et al. (2011), "*FTO*, Type 2 Diabetes, and Weight Gain Throughout Adult Life A Meta-Analysis of 41,504 Subjects From the Scandinavian HUNT, MDC, and MPP Studies", *Diabetes*, 60(5), pp. 1637-1644.

[78]. Hilding A., Eriksson A.-K., Agardh E., Grill V., Ahlbom A., Efendic S., et al. (2006), "The impact of family history of diabetes and lifestyle factors on abnormal glucose regulation in middle-aged Swedish men and women", *Diabetologia*, 49(11), pp. 2589-2598.

[79]. Holt R. I., Cockram C., Flyvbjerg A. and Goldstein B. J. (2011), *Textbook of diabetes*, John Wiley and Sons.

[80]. Hou X., Qiu J., Chen P., Lu J., Ma X., Lu J., et al. (2016), "Cigarette Smoking Is Associated with a Lower Prevalence of Newly Diagnosed Diabetes Screened by OGTT than Non-Smoking in Chinese Men with Normal Weight", *PloS One*, 11(3), p. e0149234.

[81]. Hribal M., Presta I., Procopio T., Marini M., Stančáková A., Kuusisto J., et al. (2011), "Glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin release in

European non-diabetic carriers of a polymorphism upstream of *CDKN2A* and *CDKN2B"*, *Diabetologia*, 54(4), pp. 795-802.

[82]. Hu F. B., Van Dam R. and Liu S. (2001), "Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate", *Diabetologia*, 44(7), pp. 805-817.

[83]. Indulekha K., Anjana R. M., Surendar J. and Mohan V. (2011), "Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113)", *Clinical Biochemistry*, 44(4), pp. 281-287.

[84]. International Diabetes Federation (2012), *IDF Diabetes atlas 5th edition*, Brussels.

[85]. International Diabetes Federation (2015), *IDF Diabetes atlas 7th editon*, Karakas Print.

[86]. James C., Bullard K. M., Rolka D. B., Geiss L. S., Williams D. E., Cowie C. C., et al. (2011), "Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in US adults", *Diabetes Care*, 34(2), pp. 387-391.

[87]. Janghorbani M., Adineh H. and Amini M. (2013), "Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a Screening Tool for the Metabolic Syndrome", *The Review of Diabetic Studies*, 10(4), pp. 283-292.

[88]. Kahn R. (2003), "Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus: The expert committee on the diagnosis and classifications of diabetes mellitus", *Diabetes Care*, 26(11), pp. 3160-3167.

[89]. Kahn S. (2003), "The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes", *Diabetologia*, 46(1), pp. 3-19.

[90]. Khambalia A., Phongsavan P., Smith B. J., Keke K., Dan L., Fitzhardinge A., et al. (2011), "Prevalence and risk factors of diabetes and impaired fasting glucose in Nauru", *BMC Public Health*, 11(1), pp. 719-728.

[91]. Kim D. J. (2011), "The epidemiology of diabetes in Korea", *Diabetes and Metabolism Journal*, 35(4), pp. 303-308.

[92]. Kim S., Lee J., Lee J., Na J., Han J., Yoon D., et al. (2006), "Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in Korea Korean National Health and Nutrition Survey 2001", *Diabetes Care*, 29(2), pp. 226-231.

[93]. Koko V., Todorovic V., Nikolic J., Glisic R., Cakic M., Lackovic V., et al. (1995), "Rat pancreatic 9-cells after chronic alcohol feeding. A morphometric and fine structural study", *Histology and Histopathology*, 10, pp. 325-337.

[94]. Koppes L. L., Dekker J. M., Hendriks H. F., Bouter L. M. and Heine R. J. (2005), "Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes a meta-analysis of prospective observational studies", *Diabetes Care*, 28(3), pp. 719-725.

[95]. Lazar M. A. (2006), "The humoral side of insulin resistance", *Nature medicine*, 12(1), pp. 43-44.

[96]. Liu C., Yu Z., Li H., Wang J., Sun L., Qi Q., et al. (2010), "Associations of alcohol consumption with diabetes mellitus and impaired fasting glycemia among middle-aged and elderly Chinese", *BMC Public Health*, 10, pp. 713-721.

[97]. Lomeo F., Khokher M. A. and Dandona P. (1988), "Ethanol and its novel metabolites inhibit insulin action on adipocytes", *Diabetes*, 37(7), pp. 912-915.

[98]. Lyssenko V., Jonsson A., Almgren P., Pulizzi N., Isomaa B., Tuomi T., et al. (2008), "Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes", *New England Journal of Medicine*, 359(21), pp. 2220-2232.

[99]. Mahajan A., Go M. J., Zhang W., Below J. E., Gaulton K. J., Ferreira T., et al. (2014), "Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility", *Nature genetics*, 46(3), pp. 234-244.

[100]. Mcbean A. M., Li S., Gilbertson D. T. and Collins A. J. (2004), "Differences in diabetes prevalence, incidence, and mortality among the elderly of four racial/ethnic groups: whites, blacks, Hispanics, and Asians", *Diabetes Care*, 27(10), pp. 2317-2324.

[101]. Meigs J. B., Shrader P., Sullivan L. M., Mcateer J. B., Fox C. S., Dupuis J., et al. (2008), "Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes", *New England Journal of Medicine*, 359(21), pp. 2208-2219.

[102]. Meyre D. (2012), "Is *FTO* a type 2 diabetes susceptibility gene?", *Diabetologia*, 55(4), pp. 873-876.

[103]. Michon J. J., Lau J., Chan W. S. and Ellwein L. B. (2002), "Prevalence of visual impairment, blindness, and cataract surgery in the Hong Kong elderly", *British Journal of Ophthalmology*, 86(2), pp. 133-139.

[104]. Morris A. P., Voight B. F., Teslovich T. M., Ferreira T., Segre A. V., Steinthorsdottir V., et al. (2012), "Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes", *Nature Genetics*, 44(9), pp. 981-990.

[105]. Nathan D. M., Davidson M. B., Defronzo R. A., Heine R. J., Henry R. R., Pratley R., et al. (2007), "Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance implications for care", *Diabetes Care*, 30(3), pp. 753-759.

[106]. National Diabetes Data Group (1979), "Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance", *Diabetes*, 28(12), pp. 1039-1057.

[107]. Nielsen E.-M. D., Hansen L., Carstensen B., Echwald S. M., Drivsholm T., Glümer C., et al. (2003), "The E23K variant of Kir6. 2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes", *Diabetes*, 52(2), pp. 573-577.

[108]. Omori S., Tanaka Y., Takahashi A., Hirose H., Kashiwagi A., Kaku K., et al. (2008), "Association of *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *CDKN2A/B*, *HHEX*, *SLC30A8*, and *KCNJ11* with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population", *Diabetes*, 57(3), pp. 791-795.

[109]. Ouchi N., Parker J. L., Lugus J. J. and Walsh K. (2011), "Adipokines in inflammation and metabolic disease", *Nature Reviews Immunology*, 11(2), pp. 85-97.

[110]. Pepe M., Longton G. and Janes H. (2009), "Estimation and comparison of receiver operating characteristic curves", *The Stata Journal*, 9(1), pp. 1-12.

[111]. Prasad R. B. and Groop L. (2015), "Genetics of Type 2 Diabetes-Pitfalls and Possibilities", *Genes*, 6(1), pp. 87-123.

[112]. Qi Q., Liang L., Doria A., Hu F. B. and Qi L. (2012), "Genetic predisposition to dyslipidemia and type 2 diabetes risk in two prospective cohorts", *Diabetes*, 61(3), pp. 745-752.

[113]. Qiu L., Na R., Xu R., Wang S., Sheng H., Wu W., et al. (2014), "Quantitative assessment of the effect of *KCNJ11* gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes", *PloS One*, 9(4), p. e93961.

[114]. Sachidanandam R., Weissman D., Schmidt S. C., Kakol J. M., Stein L. D., Marth G., et al. (2001), "A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms", *Nature*, 409(6822), pp. 928-933.

[115]. Sanghera D. K., Ortega L., Han S., Singh J., Ralhan S. K., Wander G. S., et al. (2008), "Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: *PPARG2* (Pro12Ala), *IGF2BP2*, *TCF7L2* and *FTO* variants confer a significant risk", *BMC Medical Genetics*, 9, pp. 59-67.

[116]. Sartorius T., Staiger H., Ketterer C., Heni M., Machicao F., Guilherme A., et al. (2012), "Association of common genetic variants in the *MAP4K4* locus with prediabetic traits in humans".

[117]. Saxena R., Gianniny L., Burtt N. P., Lyssenko V., Giuducci C., Sjögren M., et al. (2006), "Common single nucleotide polymorphisms in *TCF7L2* are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals", *Diabetes*, 55(10), pp. 2890-2895.

[118]. Schenk S. and Horowitz J. F. (2007), "Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance", *Journal of Clinical Investigation*, 117(6), pp. 1690-1698.

[119]. Schwarz P., Li J., Lindstrom J. and Tuomilehto J. (2009), "Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice", *Hormone and Metabolic Research*, 41(2), pp. 86-97.

[120]. Scott L. J., Bonnycastle L. L., Willer C. J., Sprau A. G., Jackson A. U., Narisu N., et al. (2006), "Association of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample", *Diabetes*, 55(9), pp. 2649-2653.

[121]. Scott L. J., Mohlke K. L., Bonnycastle L. L., Willer C. J., Li Y., Duren W. L., et al. (2007), "A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants", *Science*, 316(5829), pp. 1341-1345.

[122]. Seeman T., Merkin S. S., Crimmins E., Koretz B., Charette S. and Karlamangla A. (2008), "Education, income and ethnic differences in cumulative biological risk profiles in a national sample of US adults: NHANES III (1988–1994)", *Social Science and Medicine*, 66(1), pp. 72-87.

[123]. Sekikawa A., Eguchi H., Tominaga M., Igarashi K., Abe T., Manaka H., et al. (2000), "Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a rural area of Japan: the Funagata Diabetes Study", *Journal of Diabetes and Its Complications*, 14(2), pp. 78-83.

[124]. Shaw J. E., Zimmet P. Z., Hodge A. M., De Courten M., Dowse G. K., Chitson P., et al. (2000), "Impaired fasting glucose: how low should it go?", *Diabetes Care*, 23(1), pp. 34-39.

[125]. Sladek R., Rocheleau G., Rung J., Dina C., Shen L., Serre D., et al. (2007), "A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes", *Nature*, 445(7130), pp. 881-885.

[126]. Smith K. J., Gall S. L., Mcnaughton S. A., Blizzard L., Dwyer T. and Venn A. J. (2010), "Skipping breakfast: longitudinal associations with cardiometabolic risk factors in the Childhood Determinants of Adult Health Study", *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(6), pp. 1316-1325.

[127]. Son L., Kusama K., Hung N., Loan T., Van Chuyen N., Kunii D., et al. (2004), "Prevalence and risk factors for diabetes in Ho Chi Minh City, Vietnam", *Diabetic Medicine*, 21(4), pp. 371-376.

[128]. Soriguer F., Goday A., Bosch-Comas A., Bordiú E., Calle-Pascual A., Carmena R., et al. (2012), "Prevalence of diabetes mellitus and impaired

glucose regulation in Spain: the Diabetes Study", *Diabetologia*, 55(1), pp. 88-93.

[129]. Spanakis E. K. and Golden S. H. (2013), "Race/ethnic difference in diabetes and diabetic complications", *Current Diabetes Reports*, 13(6), pp. 814-823.

[130]. Stančáková A., Kuulasmaa T., Paananen J., Jackson A. U., Bonnycastle L. L., Collins F. S., et al. (2009), "Association of 18 confirmed susceptibility loci for type 2 diabetes with indices of insulin release, proinsulin conversion, and insulin sensitivity in 5,327 nondiabetic Finnish men", *Diabetes*, 58(9), pp. 2129-2136.

[131]. Stanhope K. L. and Havel P. J. (2010), "Fructose consumption: recent results and their potential implications", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1190(1), pp. 15-24.

[132]. Sullivan P. W., Morrato E. H., Ghushchyan V., Wyatt H. R. and Hill J. O. (2005), "Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the US, 2000-2002", *Diabetes Care*, 28(7), pp. 1599-1603.

[133]. Ta M., Nguyen K., Nguyen N., Campbell L. and Nguyen T. (2010), "Identification of undiagnosed type 2 diabetes by systolic blood pressure and waist-to-hip ratio", *Diabetologia*, 53(10), pp. 2139-2146.

[134]. Tabák A. G., Herder C., Rathmann W., Brunner E. J. and Kivimäki M. (2012), "Prediabetes: a high-risk state for diabetes development", *The Lancet*, 379(9833), pp. 2279-2290.

[135]. Tomisaka K., Lako J., Maruyama C., Anh N. T. L., Lien D. T. K., Khoi H. H., et al. (2002), "Dietary patterns and risk factors for type 2 diabetes mellitus in Fijian, Japanese and Vietnamese populations", *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 11(1), pp. 8-12.

[136]. Tschritter O., Preissl H., Yokoyama Y., Machicao F., Häring H.-U. and Fritsche A. (2007), "Variation in the *FTO* gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans", *Diabetologia*, 50(12), pp. 2602-2603.

[137]. Vaxillaire M., Veslot J., Dina C., Proença C., Cauchi S., Charpentier G., et al. (2007), "Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study", *Diabetes*.

[138]. Vlassopoulos A., Lean M. E. and Combet E. (2013), "Influence of smoking and diet on glycated haemoglobin and'prediabetes' categorisation: a cross-sectional analysis", *BMC Public Health*, 13, pp. 1013-1020.

[139]. Wagner R., Thorand B., Osterhoff M. A., Müller G., Böhm A., Meisinger C., et al. (2013), "Family history of diabetes is associated with higher risk for prediabetes: a multicentre analysis from the German Center for Diabetes Research", *Diabetologia*, 56(10), pp. 2176-2180.

[140]. Wangkumhang P., Chaichoompu K., Ngamphiw C., Ruangrit U., Chanprasert J., Assawamakin A., et al. (2007), "WASP: a Web-based Allele-Specific PCR assay designing tool for detecting SNPs and mutations", *BMC Genomics*, 8, pp. 275-283.

[141]. Wasada T., Kuroki H., Katsumori K., Arii H., Sato A., Aoki K., et al. (2004), "Who are more insulin resistant, people with IFG or people with IGT?", *Diabetologia*, 47(4), pp. 759-760.

[142]. Weber M. B., Oza-Frank R., Staimez L. R., Ali M. K. and Venkat Narayan K. (2012), "Type 2 diabetes in Asians: prevalence, risk factors, and effectiveness of behavioral intervention at individual and population levels", *Annual Review of Nutrition*, 32, pp. 417-439.

[143]. Wen J., Rönn T., Olsson A., Yang Z., Lu B., Du Y., et al. (2010), "Investigation of type 2 diabetes risk alleles support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as susceptibility genes in a Han Chinese cohort", *PloS one*, 5(2), p. e9153.

[144]. World Health Organization (1999), *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*, Geneva.

[145]. World Health Organization (2011), *Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation*, Geneva.

[146]. World Health Organization and International Diabetes Federation (2006), *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia*, Geneva.

[147]. World Health Organization and Unicef (2011), *Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access: progress report 2011*, Geneva.

[148]. Wu J.-S., Yang Y.-C., Lin T.-S., Huang Y.-H., Chen J.-J., Lu F.-H., et al. (2007), "Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, pp. 3885-3889.

[149]. Wu Y., Li H., Loos R. J., Yu Z., Ye X., Chen L., et al. (2008), "Common variants in *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, and *HHEX/IDE* genes are associated with type 2 diabetes and impaired fasting glucose in a Chinese Han population", *Diabetes*, 57(10), pp. 2834-2842.

[150]. Yajnik C. S., Janipalli C. S., Bhaskar S., Kulkarni S. R., Freathy R. M., Prakash S., et al. (2009), "*FTO* gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians", *Diabetologia*, 52(2), pp. 247-252.

[151]. Yan Y., North K. E., Heiss G., Klein R., Girman C. J., Lange E. M., et al. (2010), "Transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) polymorphism and context-specific risk of impaired fasting glucose in African American and Caucasian adults: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study", *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 26(5), pp. 371-377.

[152]. Yang Q., Khoury M. J., Friedman J., Little J. and Flanders W. D. (2005), "How many genes underlie the occurrence of common complex diseases in the population?", *International journal of epidemiology*, 34(5), pp. 1129-1137.

[153]. Yang W., Lu J., Weng J., Jia W., Ji L., Xiao J., et al. (2010), "Prevalence of diabetes among men and women in China", *New England Journal of Medicine*, 362(12), pp. 1090-1101.

[154]. Yi F., Brubaker P. L. and Jin T. (2005), "TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by β-catenin and glycogen synthase kinase-3β", *Journal of Biological Chemistry*, 280(2), pp. 1457-1464.

[155]. Yokoi N., Kanamori M., Horikawa Y., Takeda J., Sanke T., Furuta H., et al. (2006), "Association studies of variants in the genes involved in pancreatic β-cell function in type 2 diabetes in Japanese subjects", *Diabetes*, 55(8), pp. 2379-2386.

[156]. Yu-Ting A. C., Ip W. and Jin T. (2012), "The role of the Wnt signaling pathway in incretin hormone production and function", *Frontiers in physiology*, 3, pp. 273-286.

[157]. Zhou D., Zhang D., Liu Y., Zhao T., Chen Z., Liu Z., et al. (2009), "The E23K variation in the *KCNJ11* gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population", *Journal of human genetics*, 54(7), pp. 433-435.

[158]. Ziyyat A., Ramdani N., Bouanani N. E. H., Vanderpas J., Hassani B., Boutayeb A., et al. (2014), "Epidemiology of hypertension and its relationship with type 2 diabetes and obesity in eastern Morocco", *SpringerPlus*, 3, pp. 644-650.

[159]. Zyriax B.-C., Salazar R., Hoeppner W., Vettorazzi E., Herder C. and Windler E. (2013), "The association of genetic markers for type 2 diabetes with prediabetic status-cross-sectional data of a diabetes prevention trial", *PloS one*, 8(9), p. e75807.

C. TÀI LIỆU WEB

[160] http://www.skyscrapercity.com/

[161] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

[162] https://www.gso.gov.vn/

[163] http://hanam.gov.vn/

[164] http://viendinhduong.vn/

[165] http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/

PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Vị trí và chức năng một số gen liên quan đến ĐTĐ, tiền ĐTĐ và tính trạng glucose huyết i

Phụ lục 2. Giấy đồng ý cho sử dụng số liệu khoa học iv

Phụ lục 3. Phiếu điều tra dịch tễ học tiền đái tháo đường v

Phụ lục 4. Các bảng bổ sung trong luận án vi

Bảng 1. Mối liên quan của một số yếu tố môi trường với các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam vi

Bảng 2. Mối liên quan của một số đa hình gen với các loại tiền ĐTĐ theo các mô hình di truyền giả định ix

Bảng 3. Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường trong mô hình 2 với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xi

Bảng 4. Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường trong mô hình 5 với IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xi

Bảng 5. Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường trong mô hình 4 với IFG-IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xii

Bảng 6. Ảnh hưởng của các yếu tố trong mô hình 4 đến IFG ở người 40 - 64 tuổi tỉnh Hà Nam xii

Bảng 7. Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường và đa hình gen trong mô hình 2 với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xiii

Phụ lục 5. Các hình bổ sung trong luận án xiv

Hình 1. Các mô hình nghiên cứu ảnh hưởng một số yếu tố môi trường với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xiv

Hình 2. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng của một số yếu tố môi trường với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xiv

Hình 3. Xác suất của một số yếu tố môi trường trong các mô hình dự đoán nguy cơ IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xiv

Hình 4. Các mô hình nghiên cứu ảnh hưởng một số yếu tố môi trường với IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xv
Hình 5. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng của một số yếu tố môi trường với IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xv
Hình 6. Xác suất của một số yếu tố môi trường trong các mô hình dự đoán nguy cơ IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam..... xv
Hình 7. Các mô hình nghiên cứu ảnh hưởng của yếu tố môi trường với kết hợp IFG-IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam..... xvi
Hình 8. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng một số yếu tố môi trường với kết hợp IFG-IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Namxvi
Hình 9. Xác suất của một số yếu tố môi trường trong các mô hình dự đoán nguy cơ IFG-IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xvi
Hình 10. Các mô hình nghiên cứu ảnh hưởng của đa hình gen với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....xvii
Hình 11. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng của một số đa hình gen với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....xvii
Hình 12. Xác suất của một số đa hình gen trong các mô hình dự đoán nguy cơ IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xvii
Hình 13. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng môi trường và đa hình gen với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam.....xviii
Hình 14. Xác suất phân bố các yếu tố nguy cơ từ môi trường và đa hình gen với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam xviii

Phụ lục 1. Vị trí và chức năng một số gen liên quan đến ĐTĐ, tiền ĐTĐ và tính trạng glucose huyết

NST	Gen (SNP)	Chức năng
1	*PROX1* (rs340874)	Mã hóa prospero-related homeobox 1. Liên quan đến sự tăng sinh và biệt hóa tế bào và FPG.
1	*NOTCH2* (rs10923931)	Thụ thể vận chuyển màng liên quan đến tuyến tụy, điều hòa biệt hóa tế bào β.
2	*BCL11A* (rs243021)	Tham gia vào biệt hoá tế bào lympho B và T, chức năng tế bào β. Ảnh hưởng đến trả lời insulin dưới tác động của glucose
2	*GRB14* (rs3923113)	Protein gắn với thụ thể insulin và ức chế tín hiệu kinase. Có liên quan đến giảm nhạy cảm insulin
2	*RBMS1* (rs7593730)	Mã hóa phân tử gắn với RNA và protein 1. Liên quan đến nhân đôi ADN, phiên mã, chu kì tế bào và cơ chế chết tế bào theo chương trình.
2	*GDKR* (rs780094)	Protein điều hòa glucokinase. Tham gia vào truyền tín hiện, vận chuyển glucose. Liên quan với FPG, insulin lúc đói và HOMA-IR.
2	*IRS1* (rs2943641)	Mã hóa cơ chất thụ thể - 1. Liên quan đến giảm béo phì và rối loạn trao đổi chất.
2	*THADA* (rs7578597)	Gen liên quan đến u tuyến giáp. Liên quan với *PPAR*, tham gia vào sự chết tế bào theo chu trình. Mối liên quan với suy giảm chức năng tế bào β, sự trả lời của tế bào β với *GLP-1* và giảm khối lượng tế bào β.
3	*ADCY5* (rs11708067)	Mã hóa adenylate cyclase 5. Tham gia truyền tín hiệu tế bào. Liên quan đến FPG.
3	*ST6GAL1* (rs16861329)	Enzyme của bộ máy Golgi, tham gia sự sửa đổi sau dịch mã của các thành phần bề mặt tế bào bởi glycosyl hóa.
3	*ADAMTS9* (rs4607103)	Enzyme thủy phân protein. Tác động đến hoạt động của insulin dưới kích thích glucose. Tác động cơ bản đến hoạt động của insulin không qua béo phì.
3	*IGF2BP2* (rs4402960)	Protein gắn mRNA của *IGF2*. Tham gia biệt hoá tuyến tụy và kích thích hoạt động của insulin.
3	*PPARG* (rs1801282)	Yếu tố phiên mã tham gia phát triển mô mỡ. Thụ thể yếu tố phiên mã cho TZDs và prostaglandin. Tác động đến kháng insulin.
4	*WFS1* (rs1801214)	Protein chuyển màng nội sinh chất tham gia stress và chết tế bào theo chương trình. Tác động đến hoạt động của insulin dưới kích thích glucose.
5	*ZBED3* (rs4457053)	Mã hóa protein tương tác axin hoạt động trong con đường tín hiệu Wnt/beta-catenin.

6	*CDKAL1* (rs7754840)	Chất ức chế cyklin kinase. Tham gia điều hòa chu kì tế bào trong tế bào β. Tác động đến hoạt động của insulin dưới kích thích glucose.
7	*KLF14* (rs972283)	Protein gắn yếu tố phiên mã. Điều hòa các gen liên quan với BMI, insulin, glucose và cholesterol.
7	*DGKB* (rs972283)	Mã hóa diacylglycerol kinase β. Liên quan đến truyền tín hiệu và FPG.
7	*GCK* (rs4607517)	Mã hóa enzyme glucosekinase. Tham gia truyền tín hiệu, vận chuyển glucose và cảm biến. Liên quan đến FPG và HbA1c.
7	*JAZF1* (rs864745)	Protein ngón tay kẽm. Chức năng như chất ức chế phiên mã. Liên quan tới ung thư tuyến tiền liệt. Tác động đến hoạt động của insulin dưới kích thích glucose.
8	*TP53INP1* (rs896854)	Mã hóa protein nhân p53. Có thể điều hòa chết tế bào theo chu kì phụ thuộc vào p53.
8	*SLC30A8* (rs13266634)	Chất vận chuyển ZnT8 trong tế bào β. Tham gia dự trữ và tiết insulin. Liên quan nồng độ proinsulin lúc đói.
9	*TLE4A* (rs13292136)	Mã hóa chất tăng cường split 4. Không rõ cơ chế gây bệnh.
9	*PTPRD* (rs17584499)	Mã hóa protein kiểu 4 thụ thể tyrosine phosphatase. Liên quan với tăng HOMA-IR và có thể tác động đến tín hiệu insulin trên các tế bào đích.
9	*CDKN2A* (rs10811661)	Chất kìm hãm kinase phụ thuộc cyclin và p15/16. Tham gia vào biệt hoá đảo tụy. Cũng liên quan đến bệnh tim mạch và một số bệnh ung thư. Tác động đến hoạt động của insulin dưới kích thích glucose.
10	*VPS26A* (rs1802295)	Protein tham gia vào vận chuyển protein từ nội bào đến mạng lưới Golgi. Biểu hiện ở đảo tụy và mô mỡ.
10	*HHEX* (rs1111875)	Yếu tố phiên mã tham gia phát triển tuyến tụy. Có thể ảnh hưởng đến giải phóng insulin và nhạy cảm insulin.
10	*CDC123* (rs12779790)	Kinase chu kì tế bào, cần thiết cho pha S. Tác động đến hoạt động của insulin dưới kích thích glucose.
10	*TCF7L2* (rs7903146)	Yếu tố phiên mã tham gia tín hiệu Wnt. Ảnh hưởng đến tiết insulin và glucagon. Gen liên quan mạnh nhất đến đái tháo đường týp 2.
11	*ARAP1B* (rs1552224)	Liên quan với mức độ thấp proinsulin, cũng như chức năng của tế bào β (HOMA-B và insulin).
11	*HMGA2* (rs1531343)	Gen gây ung thư ảnh hưởng đến chiều cao cơ thể. Tác động cơ bản đến hoạt động của insulin không qua béo phì.
11	*MTNR1B* (rs10830963)	Thụ thể của melatonin. Tham gia nội cân bằng glucose. Liên quan với gia tăng FPG và giảm chức năng tế bào β.

11	*KCNQ1* (rs2237892)	Mã hóa tiểu đơn vị α hình thành lỗ của kênh Kali. Tác động đến hoạt động của insulin dưới kích thích glucose.
11	*KCNJ11* (rs5219)	Kênh vận chuyển Kali vào trong màng. Alen nguy cơ gây suy giảm tiết insulin.
12	*HNF1A* (rs7957197)	Yếu tố phiên mã cần thiết cho phát triển và chức năng tế bào β.
12	*TSPAN8* (rs7961581)	Glycoprotein bề mặt tế bào liên quan đến ung thư dạ dày ruột. Tác động đến hoạt động của insulin dưới kích thích glucose.
13	*SPRY2* (rs1359730)	Chất kìm hãm của tín hiệu tyrosine kinase. Liên quan đến tỉ lệ % mỡ cơ thể. Chất đồng đẳng kìm hãm tín hiệu *MAPK* gây ra bởi thụ thể insulin. Điều hòa phát triển tuyến tụy.
15	*AP3S2* (rs2028299)	Phức hệ nối liên quan đến clathrin biểu hiện ở mô mỡ và đảo tụy.
15	*HMG20A* (rs7178572)	Protein không histon thuộc nhóm biến đổi cao ảnh hưởng đến methyl histone. Tham gia phát triển tế bào thần kinh. Cơ chế gây đái tháo đường còn chưa rõ
15	*C2CD4A* (rs11071657)	Protein phụ thuộc Canxi làm suy giảm trả lời insulin dưới kích thích glucose. Liên quan đến nồng độ FPG và proinsulin.
15	*ZFAND6* (rs11634397)	Mã hóa protein ngón tay kẽm AN1. Cơ chế gây đái tháo đường chưa rõ.
15	*PRC1* (rs8042680)	Protein điều hòa phân bào. Cơ chế gây đái tháo đường chưa rõ.
16	*FTO* (rs8050136, rs9939609)	Khử methyl phụ thuộc vào 2 oxoglutarate. Liên quan đến béo phì, kháng insulin.
17	*SRR* (rs391300)	Mã hóa protein serine racemase. Có thể có vai trò trong điều hòa tiết insulin và glucagon.
17	*HNF1B* (rs757210)	Yếu tố phiên mã tham gia sự phát triển của thận, tuyến tụy, gan. Liên quan đến ĐTĐ khởi phát sớm ở người trưởng thành và u nang thận, ung thư tuyến tiền liệt.
17	*HNF4A* (rs4812829)	Yếu tố phiên mã nhân biểu hiện ở gan. Điều hòa phiên mã của một số gen (*HNF1A*). Tăng sản xuất glucose ở gan. Làm giảm chức năng tế bào β tuyến tụy và suy giảm tiết insulin.
X	*DUSP9* (rs5945326)	MAP kinase phosphatase. Giảm giải phóng insulin ở nam giới mang alen nguy cơ. Tham gia tín hiện insulin và stress gây ra kháng insulin.

Phụ lục 2. Giấy đồng ý cho sử dụng số liệu khoa học

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

GIẤY ĐỒNG Ý CHO SỬ DỤNG SỐ LIỆU KHOA HỌC

Kính gửi: Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

Tên tôi là Trần Quang Bình, Trưởng phòng thí nghiệm Di truyền phân tử, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Căn cứ đề nghị hợp tác trong nghiên cứu khoa học của Bộ môn Sinh lí học người và động vật, Khoa Sinh học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội.

Tôi là chủ nhiệm đề tài "Sự nhạy cảm đối với bệnh đái tháo đường týp 2 ở người Việt Nam: Vai trò và sự tương tác giữa các yếu tố di truyền và lối sống", mã số: 106.09-2010.29. Thay mặt những thành viên của đề tài, tôi đồng ý cho NCS. Nguyễn Thị Trung Thu sử dụng các dữ liệu khoa học của đề tài 106.09-2010.29 cho thực hiện luận án tiến sĩ với tên đề tài "***Thực trạng tiền đái tháo đường và một số yếu tố liên quan từ môi trường sống và đa hình gen ở người từ 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam***".

Tôi không chịu trách nhiệm cho những mục đích khác không thuộc phạm vi của luận án tiến sĩ trên.

Hà Nội, ngày 20 tháng 10 năm 2012

Người làm đơn

TS. Trần Quang Bình

Phụ lục 3. Phiếu điều tra dịch tễ học tiền đái tháo đường

Tên điều tra viên:_____Ngày điều tra: _____/_____/____

Họ và tên người được phỏng vấn:_____Giới tính: Nam/nữ

Địa chỉ gửi thư:_____Xã/Phường:_____

Quận/huyện:_____Điện thoại: _____

Ngày tháng năm sinh người được phỏng vấn? Theo dương lịch_____/_____/_____

Theo âm lịch_____/_____/_____

(Chỉ ghi tuổi dương lịch nếu không nhớ năm sinh_____tuổi)

(Điều tra viên hỏi và khoanh tròn câu trả lời thích hợp hoặc điền thông tin vào chỗ trống)

TT	CÂU HỎI	TRẢ LỜI	
C1	Anh/chị là người dân tộc gì?	**1.** Kinh **2.** Khác (ghi rõ):……	
C2	Anh/chị sống ở xã/phường này bao lâu rồi?	Từ tháng……năm……	
C3	Xin cho biết tình trạng hôn nhân hiện nay của anh/chị?	**1.** Độc thân **5.** Ly thân **2.** Đang có gia đình **6.** Sống chung độc thân **3.** Goá vợ/goá chồng **9.** Khác:…… **4.** Ly dị	
C4	Anh/chị đã học hết lớp mấy trong chương trình phổ thông?	**1.** Chưa từng đi học **2.** Theo hệ cũ, học hết lớp…… /10 **3.** Theo hệ mới, học hết lớp……../12	
	Trình độ học vấn cao nhất mà anh/chị đã đạt được là gì? (Hoặc anh/chị có học lên nữa không? Và đạt được bằng cấp gì?)	**1.** Tốt nghiệp trung học phổ thông **2.** Trung cấp **3.** Cao đẳng/đại học trở lên 9. Khác (ghi rõ):……	
C5	Nghề nghiệp chính hiện nay của anh/chị là nghề gì? (*Khoanh tròn vào nghề*) Số năm làm việc là bao nhiêu?	**1.** Nông, lâm, ngư nghiệp ……năm **2.** Công nhân……năm **3.** Dịch vụ/buôn bán/nội trợ…….năm **4.** Viên chức nhà nước…….năm **5.** Bộ đội, công an…… năm **6.** Thủ công nghiệp……...năm **7.** Lao động tự do……năm **8.** Nghỉ hưu/không có việc làm……năm **9**. Khác (ghi rõ):……..……..…/…...năm	

TT	CÂU HỎI	TRẢ LỜI	
C6	Nghề nghiệp trước đây của anh/chị là gì (nếu có)? Số năm đã làm nghề đó là bao nhiêu? (*có thể nhiều lựa chọn*)	**1.** Không có nghề trước đây **2.** Nghề:……Số năm…… **3.** Nghề:……Số năm…… **4.** Nghề:……Số năm……	
C7	Gia đình anh/chị có bao nhiêu người? (*những người ăn cùng mâm ít nhất 6 tháng*)	……người	
C9	Các khoản thu nhập của cả gia đình một năm là bao nhiêu triệu đồng? (cần hỏi từng khoản một, thu nhập là phần thu sau khi đã trừ chi phí) (*có thể nhiều lựa chọn*)	**1.** Tiền lương :……..triệu đồng **2.** Trồng trọt :……triệu đồng **3.** Chăn nuôi :…….. triệu đồng **4.** Buôn bán ……..triệu đồng **5.** Khác :……triệu đồng	
C10	Hiện tại anh/chị có bị bệnh đái tháo đường không?	**1.** Có **2.** Không **9.** Không biết	
C11	Ông/bà nội ngoại, bố/mẹ đẻ, anh/chị/em ruột, con đẻ của anh (chị) có ai được chẩn đoán là bị đái tháo đường không? (*có thể nhiều lựa chọn*)	**1.** Không ai **2.** Ông/bà nội, ngoại **3.** Bố, mẹ đẻ **4.** Anh, chị, em ruột **5.** Con đẻ **9.** Không biết	
	ĐẶC ĐIỂM ĂN UỐNG CỦA ĐỐI TƯỢNG		
C12	Anh/chị có bao giờ uống rượu không?	**1.** Có **2.** Không **Nếu 2 → C14**	
C13	Trong năm qua, mức độ uống rượu thế nào, bao nhiêu lâu uống rượu một lần? Mỗi lần uống bao nhiêu? (quy ra chén chuẩn 50 ml)	Chỉ ghi kết quả vào một trong các trường hợp sau: **1.** Số chén 50 ml :……../ngày **2.** Số chén 50 ml :……../tuần **3.** Số chén 50 ml :……../tháng **4.** Số chén 50 ml :……/năm	
C14	Anh/chị có bao giờ uống bia không?	**1.** Có **2.** Không **Nếu 2 → C16**	
C15	Trong năm qua, mức độ uống bia thế nào, bao nhiêu lâu uống bia lần? Mỗi lần uống bao nhiêu cốc/lon? (Quy ra cốc/lon chuẩn 330 ml)	Chỉ ghi kết quả vào một trong các trường hợp sau cho phù hợp : **1.** Số cốc/lon 330 ml :……../ngày **2.** Số cốc/lon 330 ml :……../tuần **3.** Số cốc/lon 330 ml :……../tháng **4.** Số cốc/lon 330 ml :……/năm	

TT	CÂU HỎI	TRẢ LỜI	
C16	Hiện tại, anh/chị có hút thuốc lá, thuốc lào không?	**1.** Có **2.** Không **Nếu 2 → C18**	
C17	Nếu có, mỗi ngày anh/chị hút bao nhiêu điếu thuốc? Anh/chị đã hút bao nhiêu năm?	Số điếu trung bình……../ngày Số năm đã hút……..năm **Chuyển C20**	
C18	Nếu hiện không hút, nhưng trước đây anh/chị có bao giờ hút thuốc lá, thuốc lào không?	**1.** Có **2.** Không **Nếu 2 → C20**	
C19	Nếu trước đây có hút, thông thường mức độ hút thế nào?	Số điếu trung bình……../ngày Số năm đã hút ……..năm	
C20	Bình thường một ngày anh/chị ăn bao nhiêu bữa phụ?	Số bữa phụ:……	
C21	Trong bữa chính anh/chị ăn mức độ ăn như thế nào? ăn no, ăn vừa đủ hay ăn ít?	**1.** Ăn no **2.** Ăn vừa đủ **3.** Ăn ít	
C22	So với mọi người, anh/chị ăn mặn, ăn nhạt hay ăn bình thường?	**1.** Ăn mặn **2.** Ăn nhạt **3.** Ăn bình thường	
C23	Anh/chị thích kiểu chế biến thức ăn nào nhất trong số các kiểu luộc, rán, chiên, xào, nướng?	**1.** Món luộc **3.** Món xào **2.** Món chiên/rán **4.** Món nướng	
C24	Anh/chị thường ăn đúng bữa, đúng giờ hay thường ăn lúc sớm hơn, lúc quá bữa?	**1.** Ăn đúng bữa, đúng giờ **2.** Thay đổi thất thường **9.** Khác : ……..……..	
C25	Anh/chị có thường bỏ bữa sáng không?	**1.** Thường bỏ bữa sáng **2.** Thỉnh thoảng bỏ bữa sáng **3.** Thường xuyên ăn sáng **9.** Khác : …….	
C26	Trong các bữa ăn, anh/chị ăn nhiều nhất vào bữa nào?	**1.** Bữa sáng **2.** Bữa trưa **3.** Bữa tối **9.** Khác : ……..	
	CHẾ ĐỘ LUYỆN TẬP		
C27	Khoảng cách từ nhà đến nơi làm việc (ruộng, cơ quan, nhà máy, cửa hàng…) của anh/chị là bao nhiêu km?	……..km **Nếu là 0 km → C29**	
C28	Anh/chị chủ yếu đi làm bằng phương tiện gì?	**1.** Đi bộ **2.** Đi xe đạp **3.** Đi xe máy **4.** Đi ô tô/bus **9.** Khác: ……..	

TT	CÂU HỎI	TRẢ LỜI	
C29	Anh/chị có tập luyện những loại hình thể dục nào dưới đây không? Đi bộ, chạy, làm vườn, chơi thể thao (cầu lông, bóng chuyền, bóng bàn…), đi xe đạp. Nếu có luyện tập, anh/chị tập luyện bao nhiêu phút một ngày với các loại hình trên?	**1.** Không tập luyện **2.** Đi bộ……..phút **3.** Chạy……..phút **4.** Làm vườn……phút **5.** Chơi thể thao (cầu lông, bóng chuyền, bóng bàn):……phút **6.** Đi xe đạp……..phút **9.** Khác : (……..)..……phút Khác : (……..)..……phút	
C30	Trung bình một ngày anh/chị ngồi xem tivi bao nhiêu phút?	…….. phút/ngày	
C31	Tổng thời gian ngồi khác (ngồi làm việc, bán hàng, ăn, nói chuyện, bế cháu, ngồi chơi, các công việc nhẹ…) trung bình một ngày của anh/chị là bao nhiêu phút?	…….. phút/ngày	
C32	Anh/chị thường ngủ trưa bao nhiêu ngày một tuần? Nếu có, mỗi lần ngủ trưa bao nhiêu phút?	Số ngày:…….. /tuần Thời gian ngủ:……..… phút/lần	
C33	Anh/chị thường ngủ tối bao nhiêu giờ?	Ngủ tối :…… giờ/ngày	

Xin cám ơn Anh/chị đã trả lời các câu hỏi.

<u>Chú ý :</u> Điều tra viên đánh dấu vào phiếu của đối tượng để xác nhận đã hỏi các thông tin về yếu tố nguy cơ đối với tiền đái tháo đường.

Ngày tháng năm

Giám sát viên ký **Điều tra viên ký**

Phụ lục 4. Các bảng bổ sung trong luận án

Bảng 1. Mối liên quan của một số yếu tố môi trường với các loại tiền ĐTĐ ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Đặc điểm		**IFG**		**IGT**		**IFG-IGT**	
		OR (95% CI)	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***
ĐẶC ĐIỂM KINH TẾ - XÃ HỘI							
Giới tính	Nữ	1		1		1	
	Nam	1,15 (0,9 - 1,5)	0,302	1,12 (0,7 - 1,6)	0,549	0,80 (0,4 - 1,6)	0,519
Tuổi		1,18 (1,1 - 1,3)	**0,001**	1,21 (1,1 - 1,4)	**0,008**	1,12 (0,9 - 1,4)	0,348
Nơi sống	Nông thôn	1		1		1	
	Thành thị	2,55 (1,6 - 4,0)	**<0,0001**	2,70 (1,5 - 4,9)	**0,001**	4,24 (1,8 - 9,9)	**0,001**
Mức độ lao động	Nặng	1		1		1	
	Nhẹ	0,92 (0,6 - 1,3)	0,618	1,38 (0,9 - 2,1)	0,138	1,62 (0,8 - 3,2)	0,170
Trình độ học vấn	Tiểu học	1		1		1	
	Trung học cơ sở	1,52 (0,9 - 2,5)	0,096	1,02 (0,6 - 1,9)	0,939	0,34 (0,2 - 0,8)	**0,012**
	Trung học phổ thông	1,33 (0,7 - 2,3)	0.373	1,45 (0,7 - 3,1)	0,343	0,39 (0,1 - 1,3)	0,134
	Cao đẳng trở lên	1,26 (0,7 - 2,3)	0,445	0,98 (0,5 - 2,1)	0,965	0,99 (0,4 - 2,5)	0,996
Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ	Không	1		1		1	
	Có	1,43 (0,7 - 2,7)	0,286	2,27 (1,1 - 4,9)	0,035	2,36 (0,7 - 7,9)	0,161
Hôn nhân	Có vợ/chồng	1		1		1	
	Độc thân	1,88 (0,8 - 4,3)	0,139	1,63 (0,5 - 5,5)	0,428	0,98 (0,3 - 3,3)	0,981
	Khác	1,14 (0,7 - 1,9)	0,612	0,90 (0,4 - 1,9)	0,780	6,10 (1,3 - 28,6)	0,022
Mức thu nhập	Mức 1	1		1		1	
	Mức 2	1,08 (0,7 - 1,6)	0,716	1,66 (1,0 - 2,7)	0,049	1,36 (0,6 - 3,3)	0,489
	Mức 3	1,11 (0,8 - 1,6)	0,573	0,83 (0,5 - 1,5)	0,573	1,48 (0,6 - 3,6)	0,378
	Mức 4	1,20 (0,8 - 1,7)	0,328	1,21 (0,7 - 2,1)	0,485	1,28 (0,5 - 2,9)	0,722

Đặc điểm		**IFG**		**IGT**		**IFG-IGT**	
		OR (95% CI)	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***
BÉO PHÌ, HUYẾT ÁP TỐI ĐA, LIPID MÁU							
Vòng eo	Bình thường	1		1		1	
	Cao	0,86 (0,6 - 1,3)	0,470	1,31 (0,8 - 2,2)	0,290	0,73 (0,3 - 1,9)	0,512
WHR		1,19 (1,1 - 1,4)	**0,018**	1,51 (1,2 - 1,8)	< **0,0001**	1,19 (0,9 - 1,6)	0,231
Tỉ lệ mỡ cơ thể		0,91 (0,7 - 1,2)	0,499	2,09 (1,4 - 3,1)	< **0,0001**	1,78 (0,9 - 3,3)	0,073
Huyết áp tối đa		1,15 (1,1 - 1,2)	< **0,0001**	1,17 (1,1 -1,3)	< **0,0001**	1,02 (0,9 - 1,2)	0,786
BMI	Bình thường	1		1		1	
	Thừa cân	1,12 (0,8 - 1,5)	0,459	1,60 (1,1 - 2,4)	**0,020**	1,46 (0,8 - 2,8)	0,252
HDL-C	Bình thường	1		1		1	
	Thấp	0,84 (0,6 - 1,1)	0,28	2,08 (1,3 - 3,2)	**0,001**	2,21 (1,1 - 4,5)	**0,030**
LDL-C	Bình thường	1		1		1	
	Cao	1,32 (0,9 - 1,9)	0,128	3,13 (2,0 - 4,9)	< **0,0001**	5,0 (2,4 - 10,1)	< **0,0001**
Cholesterol	Bình thường	1		1		1	
	Cao	0,87 (0,6 - 1,3)	0,503	1,49 (0,7 - 1,8)	0,78	0,62 (0,3 - 1,4)	0,250
Triglyceride	Bình thường	1		1		1	
	Cao	1,60 (1,2 - 2,1)	**0,003**	2,63 (1,7 - 4,0)	< **0,0001**	2,70 (1,4 - 5,3)	**0,004**
Lipid máu	Bình thường	1		1		1	
	Rối loạn	1,10 (0,7 - 1,5)	0,987	1,60 (0,9 - 2,9)	0,114	2,97 (0,9 - 9,7)	0,072
ĐẶC ĐIỂM ĂN UỐNG							
Bữa phụ	Không	1		1		1	
	Có	1,06 (0,8 - 1,4)	0,706	1,13 (0,8 - 1,7)	0,546	1,33 (0,7 - 2,6)	0,413
Mức độ ăn	Bình thường	1		1		1	
	No	0,82 (0,5 - 1,3)	0,362	0,64 (0,3 - 1,2)	0,192	1,64 (0,8 - 3,6)	0,214
	Ít	1,12 (0,6 - 2,5)	0,619	0,79 (0,2 - 2,6)	0,702	1,75 (0,4 - 7,5)	0,450
Ăn muối	Bình thường	1		1		1	
	Mặn	1,10 (0,8 - 1,5)	0,649	0,74 (0,4 - 1,3)	0,271	0,66 (0,3 - 1,8)	0,380

Đặc điểm		**IFG**		**IGT**		**IFG-IGT**	
		OR (95% CI)	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***
Món ưa thích	Luộc	1		1		1	
	Rán/xào/nướng	1,13 (0,9 - 1,5)	0,387	0,75 (0,5 - 1,1)	0,153	1,10 (0,6 - 1,9)	0,858
Dùng bữa	Đúng giờ	1		1		1	
	Thất thường	1,12 (0,8 - 1,5)	0,444	1,41 (0,9 - 2,1)	0,081	0,55 (0,3 - 1,2)	0,116
Ăn sáng	Thường xuyên	1		1		1	
	Thỉnh thoảng	1,08 (0,8 - 1,4)	0,597	0,93 (0,6 - 1,4)	0,716	1,16 (0,6 - 2,2)	0,650
	Không ăn	1,17 (0,7 - 1,9)	0,492	0,69 (0,3 - 1,5)	0,341	0,78 (0,2 - 2,7)	0,698
Uống rượu	Không uống	1		1		1	
	1 - 4 cốc/tháng	1,5 (0,9 - 2,3)	0,053	1,23 (0,7 - 2,2)	0,493	1,35 (0,6 - 3,1)	0,483
	> 4 cốc/tháng	2,21 (1,4 - 3,6)	**0,010**	1,29 (0,7 - 2,5)	0,423	0,39 (0,1 - 1,3)	0,113
HOẠT ĐỘNG THỂ LỰC							
Đi lại	Đi bộ/xe đạp	1		1		1	
	Xe máy/ô tô	1,33 (0,8 - 2,1)	0,230	1,48 (0,7 - 2,9)	0,261	1,26 (0,4 - 3,9)	0,693
Xem tivi	≤ 3 giờ	1		1		1	
	> 3 giờ	0,84 (0,4 - 1,6)	0,598	0,93 (0,4 - 2,2)	0,874	1,55 (0,5 - 5,2)	0,478
Ngồi	≤ 4 giờ	1		1		1	
	> 4 giờ	0,91 (0,7 - 1,2)	0,486	0,92 (0,6 - 1,4)	0,690	1,40 (0,8 - 2,5)	0,260
Ngủ trưa	< 30 phút	1		1		1	
	30 - 59 phút	0,93 (0,7 - 1,3)	0,684	1,04 (0,6 - 1,7)	0,890	0,78 (0,3 - 1,8)	0,581
	60 - 89 phút	1,11 (0,8 - 1,6)	0,541	1,03 (0,6 - 1,7)	0,903	1,41 (0,7 - 3,0)	0,375
	> 90 phút	1,10 (0,6 - 1,9)	0,727	1,17 (0,6 - 2,4)	0,697	2,43 (0,9 - 6,2)	0,064
Ngủ tối	6-7 giờ	1		1		1	
	< 6 giờ	1,03 (0,7 - 1,5)	0,893	1,01 (0,7 - 1,8)	0,717	0,98 (0,4 - 2,6)	0,976
	> 7 giờ	1,05 (0,8 - 1,5)	0,765	0,78 (0,5 - 1,3)	0,309	1,31 (0,7 - 2,5)	0,423
Thể thao tích cực	Không	1		1		1	
	Ít	0,84 (0,5 - 1,5)	0,219	0,81 (0,6 - 1,7)	0,126	0,93 (0,7 - 2,3)	0,932
	Nhiều	0,89 (0,6 - 1,9)	0,654	0,74 (0,5 - 1,4)	0,376	0,91 (0,7 - 1,7)	0,732

OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Bảng 2. Mối liên quan của một số đa hình gen với các loại tiền ĐTĐ theo các mô hình di truyền giả định

Mô hình		IFG		IGT		IFG-IGT	
		OR (95% CI)	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***
rs9939609 gen *FTO*							
Đồng trội	TT	1		1		1	
	AT	2,10 (0,8 - 5,2)	0,117	1,15 (0,8 - 1,7)	0,479	0,83 (0,4 - 1,7)	0,606
	AA	1,77 (0,7 - 4,5)	0,235	1,33 (0,6 - 3,2)	0,515	1,13 (0,3 - 4,8)	0,867
Trội	TT	1		1		1	
	AT - AA	1,24 (0,9 - 1,7)	0,145	1,17 (0,8 - 1,7)	0,419	0,87 (0,5 - 1,7)	0,672
Lặn	TT - AT	1		1		1	
	AA	1,98 (0,8 - 4,9)	0,142	1,27 (0,5 - 3,0)	0,578	1,19 (0,3 - 5,0)	0,809
Siêu trội	AA - TT	1		1		1	
	AT	1,14 (0,8 - 1,5)	0,378	1,13 (0,8 - 1,7)	0,552	0,83 (0,4 - 1,7)	0,589
Cộng hợp mỗi alen A		1,21 (0,6 - 1,4)	0,321	1,15 (0,8 - 1,6)	0,382	0,93 (0,5 - 1,6)	0,785
rs7903146 gen *TCF7L2*							
Đồng trội	CC	1		1		1	
	CT	1,13 (0,6 - 2,2)	0,707	1,51 (0,7 - 3,3)	0,30	1,21 (0,3 - 5,1)	0,795
	TT	3,27 (0,3 - 31,3)	0,309	-	-	-	-
Trội	CC	1		1		1	
	CT - TT	1,20 (0,6 - 2,2)	0,569	1,46 (0,7 - 3,2)	0,353	1,16 (0,3 - 4,9)	0,836
Lặn	CC - CT	1		1		1	
	TT	3,26 (0,3 - 31,9)	0,311	-	-	-	-
Siêu trội	CC - TT	1		1		1	
	CT	1,13 (0,6 - 2,2)	0,713	1,51 (0,7 - 3,4)	0,309	1,21 (0,3 - 5,1)	0,794
Cộng hợp mỗi alen T		1,24 (0,7 - 2,2)	0,460	1,38 (0,6 - 2,9)	0,414	1,11 (0,3 - 4,4)	0,882

Mô hình		IFG		IGT		IFG-IGT	
		OR (95% CI)	***P***	**OR (95% CI)**	***P***	**OR (95% CI)**	***P***
rs10811661 gen *CDKN2A*							
Đồng trội	CC	1		1		1	
	CT	1,16 (0,8 - 1,7)	0,440	1,39 (0,8 - 2,4)	0,247	0,86 (0,4 - 1,9)	0,714
	TT	1,45 (0,9 - 2,2)	0,064	1,49 (0,8 - 2,6)	0,174	0,97 (0,4 - 2,2)	0,941
Trội	CC	1		1		1	
	CT - TT	1,28 (0,9 - 1,8)	0,179	1,43 (0,8 - 2,4)	0,183	0,91 (0,4 - 1,9)	0,793
Lặn	CC - CT	1		1		1	
	TT	1,31 (0,9 - 1,7)	0,057	1,17 (0,8 - 1,7)	0,427	1,07 (0,6 - 2,1)	0,823
Siêu trội	CC - TT	1		1		1	
	CT	0,90 (0,7 - 1,2)	0,454	1,06 (0,7 - 1,5)	0,764	0,88 (0,4 - 1,6)	0,676
Cộng hợp mỗi alen T		1,22 (1,0 - 1,5)	**0,045**	1,19 (0,9 - 1,5)	0,206	1,0 (0,7 - 1,5)	0,998
rs5219 gen *KCNJ11*							
Đồng trội	CC	1		1		1	
	CT	0,88 (0,7 - 1,2)	0,378	0,98 (0,7 - 1,5)	0,920	1,1 (0,6 - 2,1)	0,769
	TT	0,86 (0,5 - 1,4)	0,515	1,10 (0,6 - 2,0)	0,755	0,61 (0,2 - 2,1)	0,423
Trội	CC	1		1		1	
	CT - TT	0,88 (0,7 - 1,1)	0,334	1,02 (0,7 - 1,5)	0,982	1,01 (0,5 - 1,8)	0,993
Lặn	CC - CT	1		1		1	
	TT	0,92 (0,6 - 1,4)	0,689	1,14 (0,6 - 1,9)	0,714	0,6 (0,2 - 1,9)	0,362
Siêu trội	CC - TT	1		1		1	
	CT	0,91 (0,7 - 1,2)	0,478	0,96 (0,7 - 1,4)	0,831	1,20 (0,7 - 2,2)	0,561
Cộng hợp mỗi alen T		0,91 (0,7 - 1,1)	0,365	1,03 (0,8 - 1,3)	0,848	0,90 (0,6 - 1,4)	0,657

Bảng 3. Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường trong mô hình 2 với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Yếu tố nguy cơ	β	SE	OR (95% CI)	*P*
Nơi sống				
Nông thôn	0	0	1	
Thành Thị	0,94	0,24	2,56 (1,6 - 4,1)	**< 0,0001**
WHR	0,14	0,08	1,15 (1,0 - 1,3)	**0,049**
Uống rượu				
Không	0	0	1	
1 - 4 cốc/tháng	0,35	0,25	1,42 (0,9 - 2,3)	**0,008**
> 4 cốc/tháng	0,62	0,27	1,87 (1,1 - 3,2)	**0,021**
Huyết áp tối đa	0,15	0,04	1,16 (1,1 - 1,2)	**< 0,0001**
Triglyceride				
Bình thường	0	0	1	
Cao	0,38	0,15	1,46 (1,1 - 2,0)	**0,012**
Hằng số	- 5,77	0,76		**< 0,001**

β, SE, OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Bảng 4. Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường trong mô hình 5 với IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Yếu tố nguy cơ	β	SE	OR (95% CI)	P
Nơi sống				
Nông thôn	0	0	1	
Thành Thị	0,94	0,24	2,56 (1,6 - 4,1)	**< 0,0001**
Mức thu nhập				
Mức 1	0	0	1	
Mức 2	0,40	0,28	1,49 (0,9 - 2,6)	0,152
Mức 3	- 0,44	0,34	0,65 (0,3 - 1,2)	0,190
Mức 4	- 0,24	0,31	0,78 (0,4 - 1,4)	0,437
WHR	0,36	0,12	1,43 (1,1 - 1,8)	**0,002**
Huyết áp tối đa	0,13	0,05	1,14 (1,0 - 1,3)	**0,006**
HDL-C				
Bình thường	0	0	1	
Thấp	0,76	0,22	2,14 (1.6 - 3,7)	**< 0,0001**
LDL-C				
Bình thường	0	0	1	
Cao	0,88	0,22	2,41 (1,6 - 3,7)	**< 0,0001**
Triglyceride				
Bình thường	0	0	1	
Cao	0,38	0,15	1,46 (1,1 - 2,0)	**0,012**
Hằng số	- 10,04	1,46		**< 0,0001**

β, SE, OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Bảng 5. Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường trong mô hình 4 với IFG-IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Yếu tố nguy cơ	β	SE	OR (95% CI)	P
Học vấn				
Tiểu học	0	0	1	
Trung học cơ sở	- 1,03	0,46	0,36 (0,1 - 0,9)	**0,025**
Hôn nhân				
Có vợ/chồng	0	0	1	
Độc thân	1,81	0,61	6,15 (1,9 - 20,1)	**0,003**
HDL-C				
Bình thường	0	0	1	
Thấp	0,84	0,35	2,32 (1,2 - 4,6)	**0,018**
LDL-C				
Bình thường	0	0	1	
Cao	1,44	0,34	4,23 (1,3 - 5,2)	< **0,0001**
Triglyceride				
Bình thường	0	0	1	
Cao	0,97	0,34	2,65 (1,3 - 5,2)	**0,005**
Hằng số	- 12,14	1,43		< **0,0001**

β, SE, OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Bảng 6. Ảnh hưởng của các yếu tố trong mô hình 4 đến IFG ở người 40 - 64 tuổi tỉnh Hà Nam

Yếu tố nguy cơ	β	SE	OR (95% CI)	*P*
rs10811661 gen *CDKN2A*	0,20	0,097	1,22 (1,0 - 1,5)	**0,045**
Hằng số	- 4,27	0,56		< **0,0001**

β, SE, OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic đơn biến.

Bảng 7. Ảnh hưởng của các yếu tố môi trường và đa hình gen trong mô hình 2 với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

Yếu tố nguy cơ	β	SE	OR (95% CI)	*P*
Nơi sống				
Nông thôn	0	0	1	
Thành Thị	0,92	0,25	2,50 (1,5 - 4,1)	**< 0,0001**
Uống rượu				
Không	0	0	1	
> 4 cốc/tháng	0,69	0,28	2,0 (1,2 - 3,4)	**0,012**
Huyết áp tối đa	0,13	0,04	1,14 (1,1 - 1,2)	**0,001**
Triglyceride				
Bình thường	0	0	1	
Cao	0,41	0,15	1,51 (1,1 - 2,0)	**0,007**
Alen T của rs10811661 gen *CDKN2A*	0,24	0,11	1,27 (1,0 - 1,6)	**0,024**
Hằng số	- 5,58	0,68		**< 0,0001**

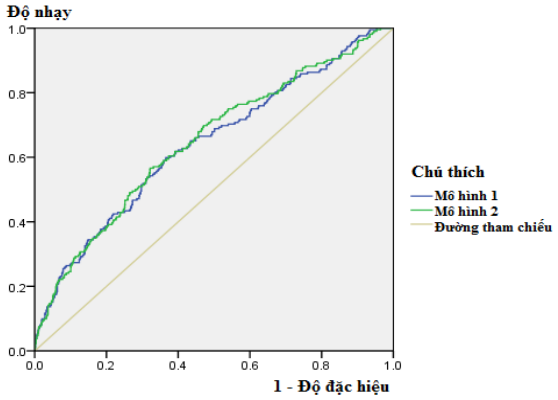
β, SE, OR (95% CI), P nhận được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới tính.

Phụ lục 5. Các hình bổ sung trong luận án

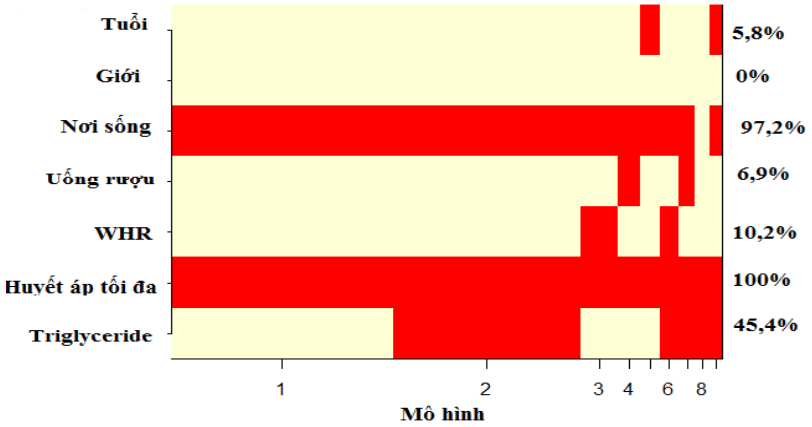
Mô hình	1	2
Số yếu tố nguy cơ	7	6
Tuổi	X	X
Giới tính	X	
Nơi sống	X	X
Uống rượu	X	X
WHR	X	X
Huyết áp tối đa	X	X
Triglyceride	X	X
$P_{H\text{-}L\ test}$	0,789	0,10
AUC	0,639	0,648

Hình 1. Các mô hình nghiên cứu ảnh hưởng một số yếu tố môi trường với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

X: có; $P_{H\text{-}L\ test}$: nhận được từ kiểm định Hosmer-Lemeshow.
AUC: Area under the curve (diện tích dưới đường cong).



Hình 2. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng của một số yếu tố môi trường với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam



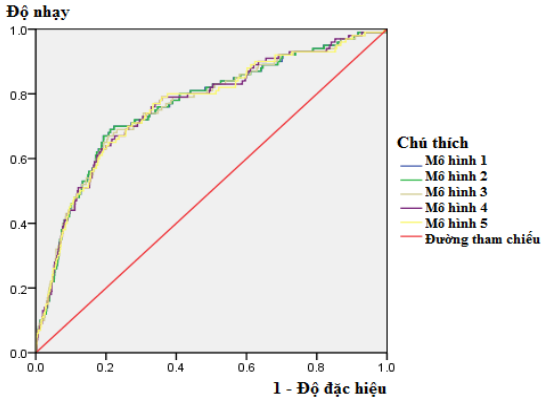
: *yếu tố làm tăng nguy cơ*

Hình 3. Xác suất của một số yếu tố môi trường trong các mô hình dự đoán nguy cơ IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

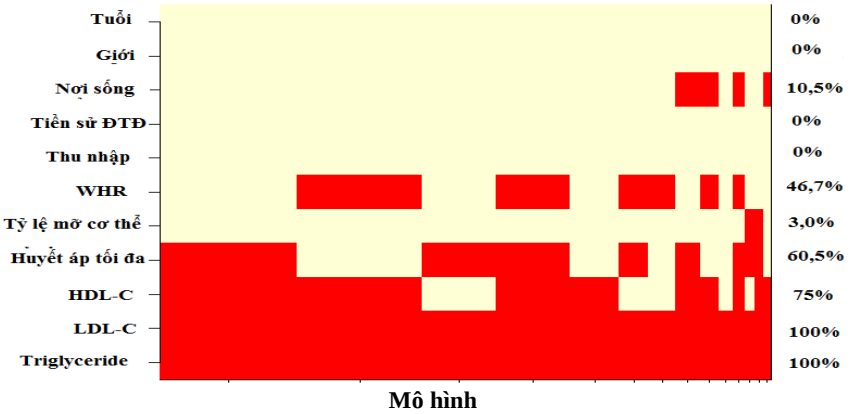
Mô hình	1	2	3	4	5
Số yếu tố nguy cơ	**11**	**10**	**9**	**8**	**7**
Tuổi	X				
Giới tính	X	X	X		
Nơi sống	X	X	X	X	X
Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ	X	X			
Mức thu nhập	X	X	X	X	X
WHR	X	X	X	X	X
Tỉ lệ mỡ cơ thể	X	X	X	X	
Huyết áp tối đa	X	X	X	X	X
HDL-C	X	X	X	X	X
LDL-C	X	X	X	X	X
Triglyceride	X	X	X	X	X
$P_{H\text{-}L\ test}$	0,770	0,775	0,755	0,444	0,313
AUC	0,764	0,764	0,762	0,763	0,761

Hình 4. Các mô hình nghiên cứu ảnh hưởng một số yếu tố môi trường với IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

X: có; $P_{H\text{-}L\ test}$: nhận được từ kiểm định Hosmer-Lemeshow.
AUC: Area under the curve (diện tích dưới đường cong).



Hình 5. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng của một số yếu tố môi trường với IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam



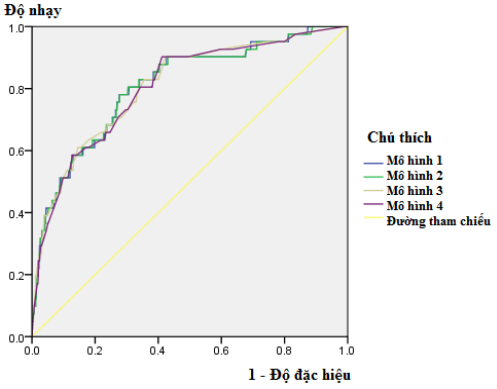
: *yếu tố làm tăng nguy cơ*

Hình 6. Xác suất của một số yếu tố môi trường trong các mô hình dự đoán nguy cơ IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

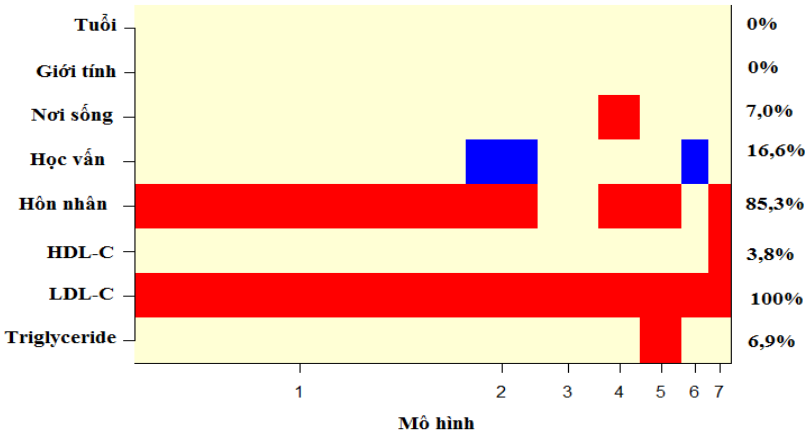
Mô hình	1	2	3	4
Số yếu tố nguy cơ	8	7	6	5
Tuổi	X	X		
Giới tính	X			
Nơi sống	X	X	X	
Trình độ học vấn	X	X	X	X
Hôn nhân	X	X	X	X
HDL-C	X	X	X	X
LDL-C	X	X	X	X
Triglyceride	X	X	X	X
$P_{H\text{-}L\ test}$	0,272	0,460	0,910	0,904
AUC	0,809	0,808	0,808	0,804

Hình 7. Các mô hình nghiên cứu ảnh hưởng của yếu tố môi trường với kết hợp IFG-IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

X: có; $P_{H\text{-}L\ test}$: nhận được từ kiểm định Hosmer-Lemeshow.
AUC: Area under the curve (diện tích dưới đường cong).



Hình 8. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng một số yếu tố môi trường với kết hợp IFG-IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam



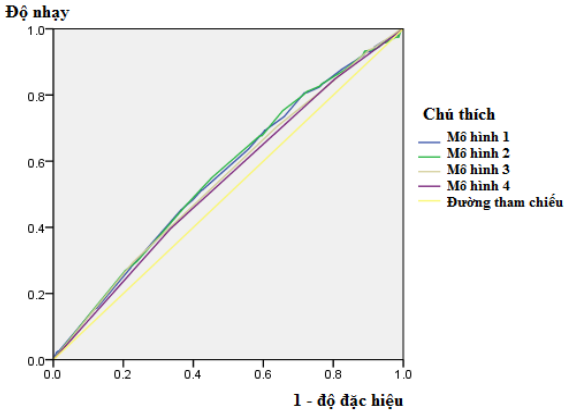
: yếu tố làm tăng nguy cơ; : yếu tố làm giảm nguy cơ

Hình 9. Xác suất của một số yếu tố môi trường trong các mô hình dự đoán nguy cơ IFG-IGT ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

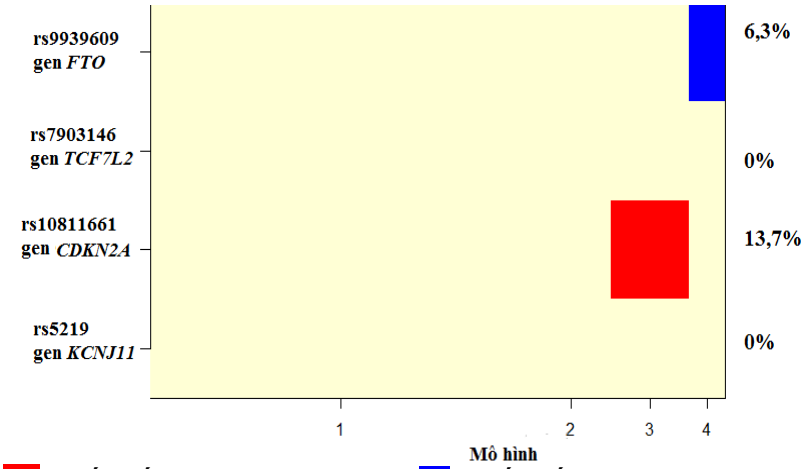
Mô hình	**1**	**2**	**3**	**4**
Số yếu tố nguy cơ	**4**	**3**	**2**	**1**
rs9939609 gen *FTO*	X	X	X	
rs7903146 gen *TCF7L2*	X			
rs10811661 gen *CDKN2A*	X	X	X	X
rs5219 gen *KCNJ11*	X	X		
$P_{H\text{-}L\ test}$	0,997	0,934	0,988	0,963
AUC	0,558	0,561	0,549	0,539

Hình 10. Các mô hình nghiên cứu ảnh hưởng của đa hình gen với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

X: có; $P_{H\text{-}L\ test}$: nhận được từ kiểm định Hosmer-Lemeshow.
AUC: Area under the curve (diện tích dưới đường cong).

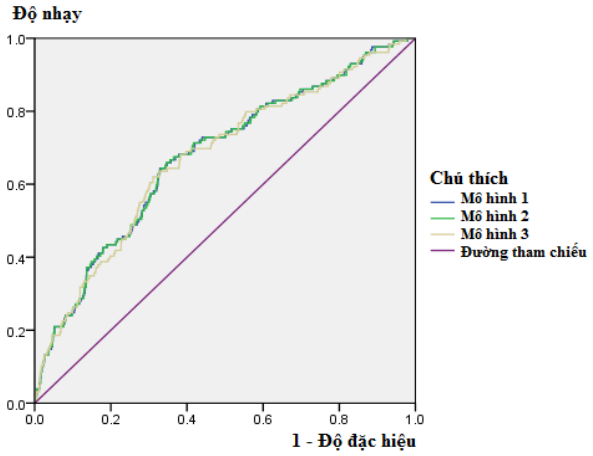


Hình 11. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng của một số đa hình gen với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam

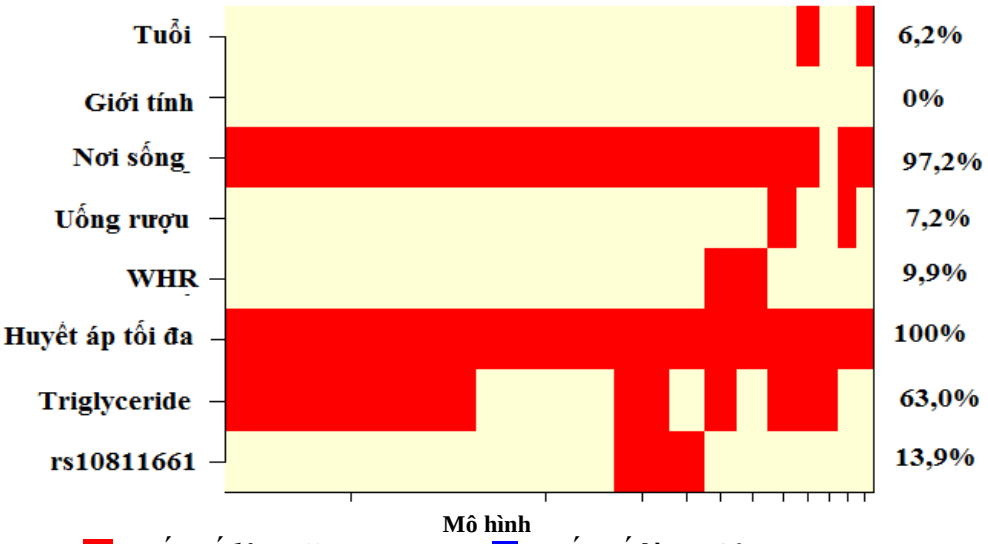


: yếu tố làm tăng nguy cơ; : yếu tố làm giảm nguy cơ

Hình 12. Xác suất của một số đa hình gen trong các mô hình dự đoán nguy cơ IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam



Hình 13. Biểu đồ đường cong ROC ở các mô hình dự đoán về ảnh hưởng môi trường và đa hình gen với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam



: *yếu tố làm tăng nguy cơ;* : *yếu tố làm giảm nguy cơ*

Hình 14. Xác suất phân bố các yếu tố nguy cơ từ môi trường và đa hình gen với IFG ở người 40 - 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam