

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ LEPTIN HUYẾT THANH VÀ KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Trần Minh Triết¹, Nguyễn Hải Thủy²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược học – Đại học Huế

(2) Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ leptin huyết thanh, tình trạng kháng insulin và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân tiền đái tháo đường. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả và phân tích thực hiện trên 275 đối tượng tiền đái tháo đường. Các dữ liệu thu thập bao gồm các yếu tố về nhân trắc, huyết áp, tiền sử gia đình cũng như bản thân về các bệnh lý chuyển hóa. Máu tĩnh mạch lúc đói được lấy để xét nghiệm leptin, đường huyết, HbA1c, bilan lipid, nồng độ insulin máu, hsCRP. **Kết quả:** Nồng độ leptin máu ở nhóm bệnh nhân tiền đái tháo đường là 4,57 (0,04 – 61,57) ng/mL, cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê và nhóm bệnh nhân tiền đái tháo đường có tỉ lệ tăng leptin máu là 41%. Các yếu tố liên quan đến hiện tượng tăng leptin máu ở bệnh nhân tiền đái tháo đường bao gồm: giới nữ, thừa cân, béo phì, béo bụng, nồng độ insulin máu, chỉ số HOMA-IR và hsCRP. Tỉ lệ đề kháng insulin ở nhóm bệnh nhân tiền đái tháo đường là 61%. Leptin là một yếu tố nguy cơ độc lập làm gia tăng đề kháng insulin ở bệnh nhân tiền đái tháo đường không phụ thuộc vào chỉ số BMI. **Kết luận:** Nồng độ leptin máu tăng ở bệnh nhân tiền đái tháo đường và có liên quan với đề kháng insulin không phụ thuộc chỉ số BMI.

Từ khóa: leptin máu, tiền đái tháo đường, đái tháo đường, béo phì.

Abstract

SERUM LEPTIN CONCENTRATION, INSULIN RESISTANCE IN PRE-DIABETES POPULATION

Tran Minh Triet¹, Nguyen Hai Thuy²

(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy-Hue University

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy

Aims: To determine serum leptin concentration, insulin resistance and the relationship with other factors in pre-diabetes population. **Methods:** A total 275 prediabetic subjects were included in this study. Collected data were: anthropometric characteristics, blood pressure, family history and history of metabolic diseases. Fasting blood samples were obtained in the early morning and assayed for serum leptin, blood glucose, HbA1c, insulin, lipid profile and hsCRP. **Results:** Serum leptin levels were significant higher (4.57 (0.04 – 61.57) ng/mL) in prediabetes group. The prevalence of hyperleptinemia was 41% and significant associated with female gender, overweight, visceral obesity, insulin, HOMA-IR and hsCRP. The prevalence of insulin resistance was 61% and leptin was an independent risk factor of insulin resistance. **Conclusion:** Prediabetic patients have higher leptin concentration than normal subjects and hyperleptinemia is associated insulin resistance.

Keywords: serum leptin, pre-diabetes, diabetes, obesity.

1. ĐẠI CƯƠNG

Đái tháo đường đang ngày một gia tăng và là vấn nạn toàn cầu với nhiều các biến chứng cấp tính và mạn tính. Ngày nay các nhà khoa học đang chú trọng nhiều hơn nữa vấn đề chẩn đoán và can thiệp điều trị sớm đái tháo đường, đặc biệt là phòng ngừa tiên phát từ giai đoạn tiền đái tháo đường. Tiền

đái tháo đường cũng đang ngày một gia tăng cùng với tình trạng thừa cân béo phì và được xem là giai đoạn tăng đường huyết trung gian giữa bình thường và ĐTĐ típ 2. Sự phát hiện ra leptin từ năm 1994 trên những chú chuột *ob* bị khiếm khuyết tổng hợp leptin bẩm sinh đã mở ra một hướng mới trong điều trị béo phì bằng hormon tái tổ hợp. Leptin là một

- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Minh Triết, email: triet.tm@umc.edu.vn

- Ngày nhận bài: 15/12/2016; Ngày đồng ý đăng: 26/12/2016; Ngày xuất bản: 20/1/2017

DOI: 10.34071/jmp.2016.6.5

hormon được tiết ra từ mô mỡ và có tác dụng ức chế cảm giác thèm ăn và tăng tiêu thụ tăng lượng, giúp bệnh nhân giảm cân. Sau hơn 2 thập kỷ tìm ra và nghiên cứu về leptin, các nhà khoa học đã phát hiện ra nhiều tác dụng và cơ chế hoạt động của leptin trong điều hòa chuyển hóa glucose bên cạnh tác dụng chính như là một hormon chống béo phì. Tuy nhiên, vấn đề ứng dụng leptin trong thực hành lâm sàng gặp nhiều khó khăn vì hầu hết tất cả các bệnh nhân béo phì đều có nồng độ leptin máu tăng cao và hiện tượng đề kháng leptin. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh leptin có mối liên quan với insulin, hiện tượng đề kháng insulin và có thể là một yếu tố nguy cơ tiên đoán đái tháo đường trong tương lai.

Hiện tại ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về leptin cũng như các yếu tố liên quan đến nồng độ leptin máu ở giai đoạn sớm của các rối loạn đường huyết, nên chúng tôi thực hiện nghiên cứu **“Khảo sát nồng độ leptin máu và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân tiền đái tháo đường”**.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Những đối tượng được chẩn đoán tiền đái tháo đường theo tiêu chí ADA 2010 (đường huyết đói: 100-125 mg/dL hoặc HbA1c : 5,7 – 6,4%) [4].

Nhóm chứng là nhóm không bị rối loạn đường huyết và đồng ý tham gia nghiên cứu

2.3. Chọn mẫu

Chọn mẫu thuận lợi các đối tượng đủ tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu

2.4. Thu thập số liệu và các biến số

Các biến số

Các chỉ số nhân trắc được thu nhận bao gồm : tuổi, giới, cân nặng (kg), chiều cao (m), vòng eo (cm), huyết áp. Chỉ số BMI (chỉ số khối cơ thể kg/m²): tính

bằng cân nặng (kg) chia chiều cao (m) bình phương. Phân độ BMI theo khuyến cáo của WHO cho người châu Á (thừa cân : BMI ≥ 23; không thừa cân : BMI < 23) [20]. Phân độ béo bụng theo tiêu chí của IDF 2005 (vòng eo ≥ 90 ở nam và ≥ 80 ở nữ) [8]. Chẩn đoán THA và tiền THA theo tiêu chí của JNC VII [16].

Bệnh nhân được rút 3 ml máu tĩnh mạch vào buổi sáng sớm lúc nhịn đói để xét nghiệm: đường huyết đói (mg%), insulin đói (microU/ml), cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL – c, HDL-c và hsCRP. Chỉ số HOMA – IR tính theo công thức [Đường huyết (mmol/L) x Insulin (mUI/L)]/22,5. Đề kháng insulin được định nghĩa khi HOMA – IR lớn hơn tứ phân vị trên của nhóm chứng (≥ 1,8). Tăng triglyceride khi TG ≥ 150 mg/dL. Giảm HDL-c khi HDL-c < 40 mg/dL ở nam, hay < 50 mg/dL ở nữ. Xét nghiệm leptin máu (ng/mL) được đo bằng phương pháp miễn dịch liên kết men ELISA. Định nghĩa tăng leptin máu khi nồng độ leptin lớn hơn hoặc bằng tứ phân vị trên của nhóm chứng (6,2 ng/mL).

Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận tiền sử gia đình và bản thân về các bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu.

Phân tích thống kê:

Phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê STATA 12.0.

3. KẾT QUẢ

Trong nghiên cứu chúng tôi có 275 đối tượng tiền đái tháo đường tham gia nghiên cứu với nồng độ leptin máu có trung vị là 4,57(0,04 – 61,57) ng/mL, cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Trong nhóm tiền đái tháo đường tỉ lệ tăng leptin máu là 41%. Ở nhóm bệnh nhân tiền đái tháo đường kèm tăng leptin máu có chỉ số BMI, huyết áp tâm thu, vòng eo, vòng hông, HbA1c, cholesterol, LDL-c, hs-CRP, insulin và chỉ số HOMA-IR cao hơn nhóm không tăng leptin có ý nghĩa thống kê.

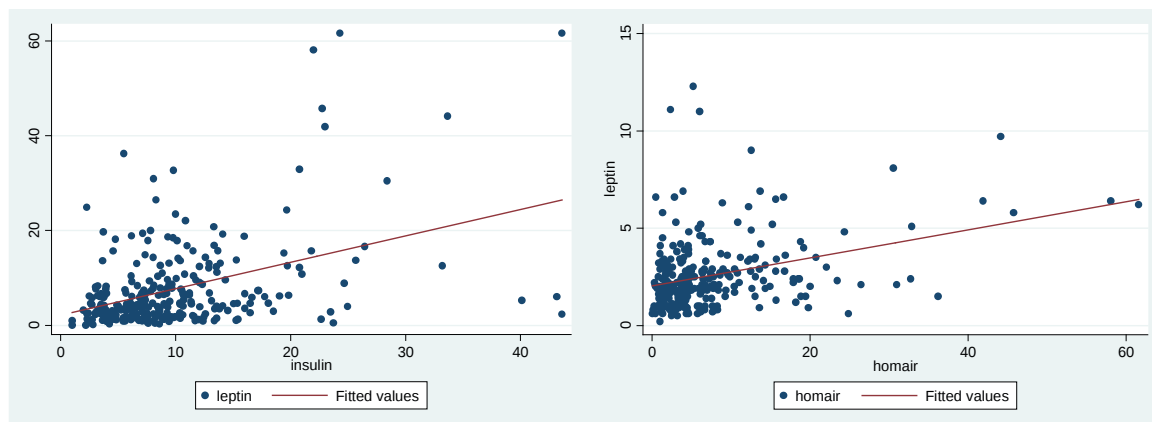
Bảng 2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tăng leptin máu

Các yếu tố	OR (95% CI)	p
Lớn tuổi (≥ 40)	0,88 (0,32 – 2,46)	0,78
Giới nam	0,16 (0,08 – 0,30)	<0,001
Tsgđ có người ĐTĐ	1,10 (0,55 – 2,14)	0,75
Tsgđ có người THA	1,37 (0,74 – 2,51)	0,27
Tsgđ có người RLLP	1,50 (0,19 – 11,45)	0,61
Tiền căn RLLP máu	1,70 (0,88 – 3,35)	0,08
Béo bụng(theo IDF)	3,21 (1,86 – 5,55)	<0,001
Thừa cân (BMI ≥ 23)	2,23 (1,26 – 3,96)	0,01
Béo phì (BMI ≥ 27,5)	4,87 (2,27 – 10,41)	<0,001

Tiền THA	1,20 (0,64 – 2,28)	0,54
Giảm HDL-c	1,50 (0,90 – 2,51)	0,09
Tăng Triglyceride	1,35 (0,81 – 2,26)	0,21
Kháng insulin (HOMA-IR $\geq 1,8$)	3,28 (1,85 – 5,88)	<0,001
Hội chứng chuyển hóa	0,93 (0,53 – 1,64)	0,79

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến hiện tượng gia tăng leptin máu trên bệnh nhân tiền đái tháo đường bao gồm: giới nữ, béo

bụng, thừa cân béo phì và hiện tượng đề kháng insulin. HOMA-IR có ý nghĩa thống kê với hệ số tương quan lần lượt là 0,3268 và 0,2882 ($p < 0,0001$).



Trong nghiên cứu của chúng tôi còn ghi nhận tỉ lệ kháng insulin trên bệnh nhân tiền đái tháo đường là 61,5%. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiện tượng kháng insulin bao gồm: dưới 40 tuổi, béo bụng, thừa cân béo phì, tiền THA, giảm HDL-c, tăng triglyceride và tăng leptin máu. Trong mô

hình phân tích đa biến chúng tôi ghi nhận hiện tượng tăng leptin máu, béo bụng và tiền tăng huyết áp và tuổi dưới 40 là yếu tố nguy cơ độc lập làm gia tăng đề kháng insulin trên bệnh nhân tiền đái tháo đường không phụ thuộc vào BMI và tình trạng rối loạn lipid máu.

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đề kháng insulin trên bệnh nhân tiền đái tháo đường

Các yếu tố	OR (95% CI)	p
Lớn tuổi (≥ 40)	0,16 (0,02 – 0,70)	0,01
Béo bụng(theo IDF)	4,29 (2,31 - 8,21)	<0,001
Thừa cân béo phì	2,37 (1,38 - 4,01)	0,001
Tiền THA	2,49 (1,33 - 4,67)	0,002
Giảm HDL-c	1,77 (1,04 - 3,01)	0,02
Tăng Triglyceride	2,04 (1,21 - 3,45)	0,05
Tăng leptin máu	3,28 (1,85 – 5,88)	<0,001

4. BÀN LUẬN

Nồng độ leptin máu ở bệnh nhân tiền đái tháo đường trong nghiên cứu chúng tôi là 4,57 (0,04 – 61,57) ng/mL, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Điều này được ghi nhận trong đa số các nghiên cứu. Nồng độ leptin máu thường tăng cao khi khối lượng mỡ của cơ thể gia tăng, từ đó đặt ra câu hỏi liệu leptin có vai trò trong cơ chế bệnh

sinh của đái tháo đường típ 2 hay không. Năm 1999, tác giả J. Mcneely đã ghi nhận nồng độ leptin máu là một yếu tố tiên đoán đái tháo đường sau 5 năm theo dõi ở nam giới, và điều này độc lập với khối lượng mỡ của cơ thể, nồng độ insulin máu và tình trạng đề kháng insulin [10]. Lần lượt các nghiên cứu tiếp theo của tác giả Soderberg (năm 2007) [14] và Paul Welsh (năm 2009) [19] cũng khẳng định leptin là một yếu

tổ độc lập tiên đoán đái tháo đường trong tương lai, nhưng chỉ có ý nghĩa thống kê ở nhóm nam mà không có ý nghĩa ở nhóm nữ. Các tác giả cho rằng ở phụ nữ nồng độ estrogen và sự nhạy cảm của leptin ở não bộ cao hơn và khối lượng mỡ tạng thấp hơn với nam giới. Một nghiên cứu khác cũng ghi nhận chỉ số glucose/leptin có thể là một yếu tố cộng thêm giúp tiên lượng tình trạng đề kháng insulin và đái tháo đường bên cạnh những yếu tố truyền thống như insulin máu, HOMA-IR... [6]. Nghiên cứu thực hiện trên 579 bệnh nhân người Trung Quốc ghi nhận nồng độ leptin máu tăng cao làm gia tăng nguy cơ xuất hiện tiền đái tháo đường với OR = 4,3 (KTC 95% : 2,1-8,7) ở nam và OR = 3,1 (KTC 95% : 1,5-6,2) ở nữ [17]. Tác giả Arleta Malecha – Jedraszek người Ba Lan cũng ghi nhận nồng độ leptin máu cao hơn hẳn có ý nghĩa thống kê ở nhóm đái tháo đường típ 2 so với nhóm không bị đái tháo đường [5], điều này không phụ thuộc vào tuổi và giới. Tuy nhiên không phải hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận nồng độ leptin máu gia tăng ở bệnh nhân đái tháo đường. Một vài nghiên cứu tại châu Á ghi nhận nồng độ leptin máu giảm ở các bệnh nhân đái tháo đường, tuy nhiên nồng độ leptin vẫn tương quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số BMI [1],[2]. Nghiên cứu mới nhất năm 2015 trên những thanh thiếu niên bị béo phì ghi nhận nồng độ leptin máu thấp hơn ở những người bị đái tháo đường típ 2 so với nhóm chứng (18 ± 12 so với 37 ± 23 ng/mL, $p < 0,001$) trong khi adiponectin lại không khác biệt giữa 2 nhóm [12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận leptin máu liên quan có ý nghĩa thống kê với insulin máu, chỉ số HOMA-IR, làm gia tăng nguy cơ đề kháng insulin độc lập với chỉ số BMI, cũng như tình trạng rối loạn lipid máu. Nhiều nghiên cứu ghi nhận nồng độ leptin có liên quan trực tiếp đến sự nhạy cảm insulin và điều này hoàn toàn độc lập với khối lượng mỡ của cơ thể. Nồng độ leptin cao thường liên quan đến tình trạng đề kháng insulin không phụ thuộc và chỉ số BMI, ngay cả khi bệnh nhân có BMI thấp [13]. Tác giả Radka Lichnovská đã ghi nhận nồng độ leptin máu là một yếu tố quyết định quan trọng đến tình trạng đề kháng insulin [9]. Nồng độ leptin máu có mối liên quan chặt chẽ với nồng độ insulin máu và chỉ số HOMA-IR. Nồng độ leptin càng cao, insulin

máu và chỉ số HOMA-IR càng cao [11]. Một nghiên cứu khác cũng cho thấy nồng độ leptin máu tương quan có ý nghĩa thống kê với insulin máu và chỉ số HOMA-IR sau khi hiệu chỉnh với khối lượng mỡ của cơ thể [3]. Ngoài ra nồng độ leptin máu ở nhóm có hội chứng chuyển hóa cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có hội chứng chuyển hóa và liên quan trực tiếp có ý nghĩa thống kê với chỉ số HOMA-IR [7]. Các kết quả tương tự cũng được tìm thấy trong nghiên cứu của Taniguchi [15] và Wauter [18].

Tóm lại, hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận có mối liên quan giữa leptin và đái tháo đường, thậm chí nồng độ leptin máu tăng cao có thể có giá trị tiên đoán đái tháo đường trong tương lai. Tuy nhiên một vài nghiên cứu tại châu Á lại ghi nhận sau khi bị đái tháo đường thì nồng độ leptin máu có khuynh hướng giảm thấp, đặc biệt ở những đối tượng bệnh nhân đái tháo đường mà không béo phì. Các nghiên cứu này không hẳn mâu thuẫn với nhau, vì những đối tượng bệnh nhân nghiên cứu khác nhau, ở các giai đoạn khác nhau của đái tháo đường, thời gian chẩn đoán, giai đoạn tiền đái tháo đường.... cũng như khác nhau về chỉ số BMI, và hiện tượng đề kháng insulin. Tuy nhiên trong hầu hết tất cả các nghiên cứu đều ghi nhận leptin liên quan có ý nghĩa thống kê với insulin, chỉ số HOMA-IR và gia tăng nguy cơ kháng insulin, điều này không phụ thuộc vào chỉ số BMI và khối lượng mỡ của cơ thể. Và do đó các nhà nghiên cứu liên tưởng đến hiện tượng đề kháng leptin và diễn tiến nồng độ leptin máu trên bệnh nhân đái tháo đường có tương tự như hiện tượng đề kháng insulin hay không và cần nhiều các nghiên cứu lớn hơn nữa để chứng minh điều này.

5. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ leptin máu ở người tiền đái tháo đường cao hơn có ý nghĩa thống kê so với người không bị rối loạn đường huyết. Và trên nhóm bệnh nhân tiền đái tháo đường nồng độ leptin máu liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng béo bụng, thừa cân béo phì và hiện tượng đề kháng insulin. Leptin là một yếu tố nguy cơ độc lập làm gia tăng nguy cơ đề kháng insulin ở bệnh nhân tiền đái tháo đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1 Ahsan Kazmi, K. M. T. (2012). Association of leptin with type 2 diabetes in non-obese subjects. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 24(3-4), 186-189.

2 Al-Shoumer, K. A., Al-Asousi, A. A., Doi, S. A. & Vasanthy, B. A. (2008). Serum leptin and its relationship with metabolic variables in Arabs with type 2 diabetes

mellitus. *Ann Saudi Med*, 28(5), 367-370.

3 Almeida-Pititto, B. D., Gimeno, S. G., Sanudo, A., Ribeiro-Filho, F. F., Ferreira, S. R. & Japanese-Brazilian Diabetes Study, G. (2005). Leptin is associated with insulin resistance in Japanese migrants. *Metab Syndr Relat Disord*, 3(2), 140-146.

4 American Diabetes Association. (2010). Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*, 33(Supplement 1), S11-S61.

5 Arleta Malecha-Jedraszke, A. B., Beata Matyjaszek-Matuszek, Helena Donica. (2015). Serum leptin concentration in patients with type 2 diabetes. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, 28(4), 236-241.

6 Baban, R. S., Kasar, K. A. K. & Al-Karawi, I. N. (2010). Fasting Glucose to Leptin Ratio as a New Diagnostic Marker in Patients with Diabetes Mellitus. *Oman Medical Journal*, 25(4), 269-275.

7 Esteghamati, A., Khalilzadeh, O., Anvari, M., Rashidi, A., Mokhtari, M. & Nakhjavani, M. (2009). Association of Serum Leptin Levels With Homeostasis Model Assessment "Estimated Insulin Resistance and Metabolic Syndrome: The Key Role of Central Obesity. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 7(5), 447-452.

8 International Diabetes Federation. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *International Diabetes Federation*.

9 Lichnovska, R., Gwozdziwiczova (2005). Serum leptin in the development of insulin resistance and other disorders in the metabolic syndrome. *Biomedical papers*, 149(1), 119-126.

10 McNeely, M. J., Boyko, E. J., Weigle, D. S., Shofer, J. B., Chessler, S. D., Leonnetti, D. L., et al. (1999). Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care*, 22(1), 65-70.

11 Mohiti J, A. M., Babaei A. (2005). Relation Between Leptin and Insulin In Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol Metab*, 3, 121-125.

12 Reinehr, T., Woelfle, J., Wiegand, S., Karges, B., Meissner, T., Nagl, K., et al. (2015). Leptin but not

adiponectin is related to type 2 diabetes mellitus in obese adolescents. *Pediatr Diabetes*.

13 Segal, K. R., Landt, M. & Klein, S. (1996). Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*, 45(7), 988-991.

14 Soderberg, S., Zimmet, P., Tuomilehto, J., Chitson, P., Gareeboo, H., Alberti, K. G., et al. (2007). Leptin predicts the development of diabetes in Mauritian men, but not women: a population-based study. *Int J Obes (Lond)*, 31(7), 1126-1133.

15 Taniguchi, A., Fukushima, M., Nakai, Y., Kuroe, A., Yamano, G., Yanagawa, T., et al. (2005). Soluble E-selectin, leptin, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 54(3), 376-380.

16 U.S. Department Of Health And Human Services. (2004). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *NIH Publication No. 04-5230*.

17 Wang, G., Liu, X., Christoffel, K. K., Zhang, S., Wang, B., Liu, R., et al. (2010). Prediabetes Is not All About Obesity: Association between Plasma Leptin and Prediabetes in Lean Rural Chinese Adults. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 163(2), 243-249.

18 Wauters, M., Considine, R. V., Yudkin, J. S., Peiffer, F., De Leeuw, I. & Van Gaal, L. F. (2003). Leptin levels in type 2 diabetes: associations with measures of insulin resistance and insulin secretion. *Horm Metab Res*, 35(2), 92-96.

19 Welsh, P., Murray, H. M., Buckley, B. M., de Craen, A. J. M., Ford, I., Jukema, J. W., et al. (2009). Leptin Predicts Diabetes but Not Cardiovascular Disease: Results from a large prospective study in an elderly population. *Diabetes Care*, 32(2), 308-310.

20 WHO expert consultation. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363(9403), 157-163.