

# KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ INSULIN, C-PEPTID, CHỈ SỐ NHẠY CẢM INSULIN VÀ CHỨC NĂNG TẾ BÀO BETA THEO MÔ HÌNH HOMA 2 Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO Đ- ỜNG TÝP 2 PHÁT HIỆN LẦN ĐẦU

Nguyễn Thanh Xuân\*; Hoàng Trung Vinh\*\*

## TÓM TẮT

Định lượng insulin, c-peptid bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang dạng sandwich và xác định chỉ số nhạy cảm insulin và chức năng tế bào beta dựa vào mô hình HOMA 2 trên 83 bệnh nhân (BN) đái tháo đường (ĐTĐ) týp 2 chẩn đoán lần đầu, so sánh với 34 người trưởng thành khỏe mạnh (nhóm chứng). Kết quả: giá trị trung bình nồng độ insulin, c-peptid ở BN tăng có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $60,2 \pm 41,2$  pmol/l;  $1,42 \pm 0,78$  nmol/l so với  $32,6 \pm 17,7$  và  $1,12 \pm 0,42$ ). Số BN có nồng độ insulin, c-peptid thấp là 49,4% và 43,4%. Độ nhạy cảm insulin tính theo insulin và c-peptid đều giảm so với nhóm chứng ( $74,3 \pm 46,7$ ;  $54,9 \pm 16,6$  so với  $162,1 \pm 55,4$ ;  $152,5 \pm 27,6$ ). Độ nhạy cảm insulin tính theo insulin và c-peptid giảm 55% và 53% so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng. Chức năng tế bào beta giảm khi xác định dựa vào insulin và c-peptid so với nhóm chứng ( $16,9 \pm 15,7$ ;  $41,2 \pm 30,8$  so với  $86,5 \pm 20,9$ ;  $204,4 \pm 64,6$ ). Chức năng tế bào beta tính theo insulin và c-peptid giảm 80% và 79% so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng. Như vậy, ở BN ĐTĐ týp 2 phát hiện lần đầu tuy có giá trị trung bình insulin và c-peptid tăng, nhưng độ nhạy cảm insulin và chức năng tế bào beta đều giảm có ý nghĩa.

\* Từ khóa: Đái tháo đường týp 2; Nhạy cảm insulin; C-peptid; Chức năng tế bào beta; HOMA 2.

## INVESTIGATION OF INSULIN, C-PEPTIDE CONCENTRATION, INSULIN SENSITIVITY AND $\beta$ -CELL FUNCTION BY HOMA 2 IN THE FIRST TIME DIAGNOSED TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

### SUMMARY

*This study was carried out to investigate insulin, c-peptide concentration, insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function on 83 newly diagnosed type 2 diabetic patients and 34 healthy person in control group. Subjects were determined insulin and c-peptide concentration by sandwich chemiluminescence immunoassay. The insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function were calculated by Computer Homeostatic Model Assessment (HOMA 2). Results: the mean insulin and c-peptide in patients were significant higher than in control group. An amount of patients having low insulin, c-peptide concentration was 49.4% and 43.4%. The insulin sensitivity calculated by insulin or c-peptide were significant lower than in control group. The insulin sensitivity calculated by insulin or c-peptide decreased were 55% and 53% compered with similar parameters of control group. The  $\beta$ -cell function calculated by insulin or c-peptide were significant lower than in control group ( $16.9 \pm 15.7$ ;  $41.2 \pm 30.8$  vs  $86.5 \pm 20.9$ ;  $204.4 \pm 64.6$ ). The  $\beta$ -cell function calculated by insulin or c-peptide decreased were 80% and 79% compered with similar parameters of control group. Conclusion: in the first time diagnosed type 2 diabetic patients though mean insulin and c-peptide higher but insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function were significantly decreased.*

\* Key words: Type 2 diabetes mellitus; Insulin sensitivity; C-peptid;  $\beta$ -cell function; HOMA 2.

---

\* Bệnh viện Chợ Rẫy

\*\* Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

PGS. TS. Đoàn Văn Đệ

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại thời điểm chẩn đoán lần đầu, BN ĐTĐ tít 2 đã có biến đổi nồng độ insulin, c-peptid, độ nhạy cảm insulin (kháng insulin) và chức năng tiết insulin của tế bào beta ở những mức độ khác nhau. Sự tương tác giữa các biến đổi trên thể hiện phản ứng của cơ thể vượt quá khả năng bù trừ, do đó, xuất hiện triệu chứng của bệnh [4]. Dựa vào các chỉ số glucose, insulin, c-peptid có thể đánh giá, lượng hóa được độ nhạy cảm của insulin và chức năng tế bào beta. Mô hình HOMA 2 xác định độ nhạy cảm của insulin và chức năng tế bào beta được máy tính mô phỏng cho phép sử dụng nồng độ insulin đặc hiệu và c-peptid đã hạn chế đáng kể sai số so với khi sử dụng insulin thông thường theo mô hình HOMA 1 [7, 9]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Khảo sát nồng độ insulin, c-peptid và chỉ số nhạy cảm insulin, chức năng tế bào beta theo mô hình HOMA 2 ở BN ĐTĐ tít 2 phát hiện lần đầu.*

## **ĐỐI T- ỢNG VÀ PH- ƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu.**

117 BN chia thành 2 nhóm, 34 người trưởng thành khỏe mạnh thuộc nhóm chứng và 83 BN ĐTĐ tít 2 (nhóm bệnh) được chẩn đoán lần đầu, điều trị nội trú tại Khoa Nội tiết, Bệnh viện Chợ Rẫy.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng:*

- Nhóm nghiên cứu:

+ BN ĐTĐ tít 2 chẩn đoán lần đầu theo tiêu chuẩn của IDF-2004.

+ Chưa điều trị.

+ Có thể kết hợp một số bệnh hoặc hội chứng: tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, hội chứng chuyển hóa...

+ Nhóm chứng:

+ Người trưởng thành, khỏe mạnh.

+ Tuổi, giới tương đương nhóm bệnh.

+ Glucose máu lúc đói < 5,6 mmol/l.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Nhóm nghiên cứu:

+ BN ĐTĐ tít 2 đã được điều trị.

+ ĐTĐ tít 1, ĐTĐ có nguyên nhân hoặc ĐTĐ thai kỳ.

+ Đang mắc một số bệnh cấp tính hoặc có biến chứng nặng.

+ Đang sử dụng một số thuốc ảnh hưởng đến nồng độ insulin.

+ Sốt, nhiễm trùng.

### **2. Phương pháp nghiên cứu.**

Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, cắt ngang, mô tả, so sánh.

\* *Nội dung nghiên cứu:*

- Nhóm chứng:

+ Hồi tiền sử sức khỏe xác định là người khỏe mạnh.

+ Khám lâm sàng.

+ Xét nghiệm chức năng gan, thận.

+ Định lượng glucose, insulin, c-peptid huyết thanh lúc đói.

+ Định lượng insulin và c-peptid bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang dạng sandwich. Đơn vị tính của insulin là pmol/l, c-peptid là nmol/l.

+ Xác định độ nhạy cảm insulin theo mô hình HOMA 2 dựa vào nồng độ glucose, insulin ký hiệu là HOMA - 2% S-ins, dựa vào nồng độ glucose và c-peptid ký hiệu là HOMA - 2% S-cpep.

+ Xác định chức năng tế bào beta theo mô hình HOMA 2 dựa vào nồng độ glucose, insulin ký hiệu là HOMA - 2% B-ins, dựa vào nồng độ glucose và c-peptid ký hiệu là HOMA - 2% B-cpep.

- Nhóm BN:  
+ Hồi bệnh sử, khám lâm sàng.  
+ Xét nghiệm các chỉ số, trong đó có glucose, insulin, c-peptid.

+ Giới hạn các chỉ số để xác định độ nhạy insulin theo mô hình HOMA 2:  $3,0 \leq \text{glucose} \leq 25 \text{ mmol/l}$ ;  $20,0 \leq \text{insulin} \leq 400 \text{ pmol/l}$ ;  $0,2 \leq \text{c-peptid} \leq 3,5 \text{ nmol/l}$ .

\* *Xử lý thống kê:*

- Sử dụng phần mềm SPSS16.0 và Epi.info 6.0.

- Các số liệu đưa về phân phối chuẩn bằng cách lấy logarit, giá trị tuyệt đối của 1 chỉ số được xác định khi  $> X + SD$  hoặc  $< X - SD$  của nhóm chứng.

- Xác định giá trị trung bình, trung vị, trung bình nhân với độ tin cậy 95%.

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

\* *Đặc điểm đối tượng nghiên cứu:*

- Nhóm BN: nam: 42 BN (50,6%); nữ: 41 BN (49,4%); tuổi trung bình:  $51,2 \pm 8,3$ .

- Nhóm chứng: nam: 17 BN (50,0%); nữ: 17 BN (50,0%); tuổi trung bình:  $50,9 \pm 7,8$ .

Tỷ lệ BN nam, nữ giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 1:** So sánh giá trị trung bình nồng độ insulin và c-peptid ở BN nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

CHỈ SỐ	NHÓM NGHIÊN CỨU (n = 83)	NHÓM CHỨNG (n = 34)	p
Insulin (pmol/l)	$60,2 \pm 41,2$	$32,6 \pm 13,7$	$< 0,001$
c-peptid (nmol/l)	$1,42 \pm 0,78$	$1,12 \pm 0,42$	$< 0,05$

Giá trị trung bình insulin và c-peptid ở BN đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng.

**Bảng 2:** Phân bố BN dựa vào chỉ số insulin và c-peptid (n = 83).

MỨC ĐỘ	INSULIN (pmol/l)	C-PEPTID (nmol/l)
Thấp	41 (49,4%)	36 (43,4%)
Bình thường	28 (33,7%)	26 (31,3%)
Cao	14 (16,9%)	21 (25,3%)

- BN với giá trị tuyệt đối insulin, c-peptid ở mức thấp hơn so với nhóm chứng chiếm tỷ lệ cao (49,4% và 43,4%).

- BN với giá trị tuyệt đối insulin, c-peptid ở mức cao chiếm tỷ lệ thấp.

**Bảng 3:** So sánh giá trị trung bình chỉ số nhạy cảm insulin giữa 2 nhóm.

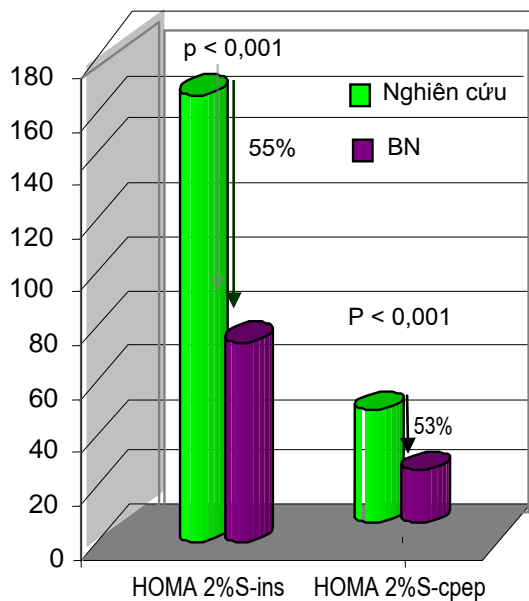
CHỈ SỐ	NHÓM CHỨNG (n = 34)	NHÓM NGHIÊN CỨU (n = 83)	p	
HOMA 2% S-ins	$\bar{X} \pm SD$	$162,1 \pm 55,4$	$74,3 \pm 46,7$	$< 0,001$
	$G\bar{X}$ (CI 95%)	161,2	57,57	
	$\bar{X} \pm SD$ của ln*	$5,03 \pm 0,32$	$4,07 \pm 0,74$	$< 0,0001$
HOMA 2% S-cpep	$\bar{X} \pm SD$	$52,5 \pm 27,6$	$54,9 \pm 16,6$	$< 0,001$
	$G\bar{X}$ (CI 95%)	48,9	18,51	
	$\bar{X} \pm SD$ của ln*	$3,79 \pm 0,4$	$2,86 \pm 0,71$	$< 0,0001$

(Ghi chú: Ln\* là logarit cơ số tự nhiên, GX (CI 95%) là trung bình nhân với độ tin cậy 95%).

- Chỉ số nhạy cảm insulin ở BN ĐTD theo HOMA 2 dựa vào insulin và c-peptid giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).

- Nếu logarit các chỉ số HOMA 2, sự khác biệt rõ rệt hơn ( $p < 0,0001$ ).

- Giá trị trung bình cộng và trung bình nhân của các chỉ số rất gần nhau.



**Biểu đồ 1:** Mức giảm nhạy cảm insulin ở BN so với giá trị trung bình chỉ số tương ứng ở nhóm chứng tương ứng ở nhóm chứng.

Độ nhạy cảm insulin ở BN tính theo insulin và c-peptid đều giảm > 50% so với nhóm chứng.

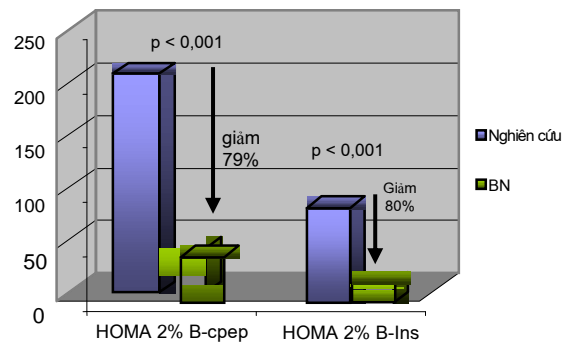
**Bảng 4:** So sánh chỉ số chức năng tế bào β giữa 2 nhóm.

CHỈ SỐ		NHÓM CHỨNG (n = 34)	NHÓM NGHIÊN CỨU (n = 83)	P
HOMA 2% B-ins	$\bar{X} \pm SD$	86,5 ± 20,9	16,9 ± 15,7	< 0,001
	G $\bar{X}$ (CI)	83,4	11,72	
	$\bar{X} \pm SD$ của ln*	4,12 ± 0,24	2,48 ± 0,72	< 0,0001
HOMA 2% B-cpep	$\bar{X} \pm SD$	204,4 ± 64,6	41,2 ± 30,8	< 0,001
	G $\bar{X}$ (CI)	196,9	31,67	
	$\bar{X} \pm SD$ của ln*	5,21 ± 0,36	3,32 ± 0,68	< 0,0001

- Chức năng tế bào β ở BN ĐTĐ theo HOMA 2 dựa vào insulin và c-peptid giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p < 0,001).

- Nếu logarit các chỉ số HOMA 2, sự khác biệt rõ rệt hơn (p < 0,0001).

- Giá trị trung bình cộng và trung bình nhân của các chỉ số rất gần nhau.



**Biểu đồ 2:** Tỷ lệ mức giảm chức năng tế bào beta ở BN so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng.

Chức năng tế bào beta ở BN tính theo insulin và c-peptid đều giảm so với giá trị trung bình, chỉ số tương ứng ở nhóm chứng với tỷ lệ 80% và 79%.

## BÀN LUẬN

### 1. Biến đổi nồng độ insulin và c-peptid huyết thanh.

Biến đổi nồng độ insulin và c-peptid là một trong những đặc điểm rõ nét nhất ở BN ĐTĐ nói chung, trong đó có ĐTĐ tít 2. Chính sự biến đổi nồng độ insulin là biểu hiện chủ yếu trong cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ tít 2 [4].

Kết quả ở nhóm BN nghiên cứu cho thấy: nồng độ trung bình insulin và c-peptid ở BN ĐTĐ tít 2 chẩn đoán lần đầu cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như quan sát của một số tác giả.

**Bảng 4:** So sánh giá trị insulin, c-peptid với một số tác giả.

TÁC GIẢ	NĂM	INSULIN	C-peptid
Đỗ Đình Tùng [5]	2008	62,4 ± 48,5 pmol/l	1,31 ± 0,70 nmol/l
Trần Văn Hiên [1]	2006	10,8 ± 14,6 mU/l (75 pmol/l)	
Trần Thị Thanh Hoá [2]	2000	13,0 ± 2,2 mU/l (90 pmol/l)	1,24 ± 0,62 nmol/l
Nguyễn Đức Ngo [3]	2006	7,9 ± 5,97 mU/l (57 pmol/l)	
Kết quả nghiên cứu	2011	60,2 ± 41,2 pmol/l	1,42 ± 0,78 nmol/l

Nếu phân tích nồng độ insulin và c-peptid ở từng BN, so sánh với giá trị trung bình chỉ số tương ứng ở nhóm chứng nhận thấy: cả 2 chỉ số trên ở BN phân bố ở 3 mức độ: thấp, bình thường và tăng với những tỷ lệ khác nhau, tuy nhiên, số trường hợp có nồng độ insulin, c-peptid thấp chiếm tỷ lệ cao nhất, tương ứng với 49,4% và 43,4%. Kết quả này phù hợp với nhận xét: ở giai đoạn tiền ĐTĐ, nồng độ insulin thường tăng cao như là phản ứng thích nghi với hiện tượng kháng insulin, nhưng đến giai đoạn khởi phát bệnh, nồng độ insulin giảm cùng với hiện tượng kháng insulin (giảm nhạy cảm insulin) hình thành cơ chế bệnh sinh chủ yếu của bệnh ĐTĐ tít 2.

## 2. Chỉ số nhạy cảm insulin và chức năng tế bào beta tính theo mô hình HOMA 2.

Theo tính toán chỉ số nhạy cảm insulin bằng mô hình HOMA 2, hiện tượng kháng insulin được hiểu như một chỉ số đánh giá nhạy cảm của insulin đối với glucose, vì mô hình HOMA 2 tính đến việc sử dụng glucose ở não, các biến thiên trong đề kháng insulin tại gan và mô ngoại vi, mất glucose qua thận cũng được đưa vào mô hình [7, 8, 9].

Giá trị trung bình chỉ số nhạy cảm insulin và chức năng tế bào beta xác định bằng mô hình HOMA 2 tính theo cả insulin và c-peptid đều giảm có ý nghĩa so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng. Nếu chỉ số được xác định bằng giá trị trung bình khi chưa logarit hoá thì sự khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ), nhưng những chỉ số này khi logarit hoá lại khác biệt rõ rệt hơn ( $p < 0,0001$ ). Kết quả nghiên cứu cũng tương tự như kết quả của một số tác giả khác.

**Bảng 5:** So sánh chỉ số nhạy cảm insulin với kết quả của một số tác giả.

TÁC GIẢ	HOMA 2% S-Ins	HOMA 2% S-cpep
Đỗ Đình Tùng (2008) [5]	77,2 ± 48,7	25,5 ± 17,7
Caumo A và CS (2006) [6]	66,8 ± 24,6 (BN ĐTĐ tít 2 đã điều trị)	18,6 ± 10,4
	81,4 ± 36,2 (BN ĐTĐ tít 2 chẩn đoán lần đầu)	29,8 ± 16,7
Kết quả nghiên cứu (2011)	74,3 ± 46,7	54,9 ± 16,6

**Bảng 6:** So sánh chỉ số chức năng tế bào beta với kết quả của một số tác giả.

TÁC GIẢ	HOMA 2% S-Ins	HOMA 2% S-cpep
Đỗ Đình Tùng (2008) [5]	17,5 ± 16,3	42,3 ± 31,9
Caumo A và CS (2006) [6]	14,6 ± 10,2 (BN ĐTĐ týp 2 đã điều trị)	39,6 ± 12,3
	18,6 ± 10,6 (BN ĐTĐ týp 2 chẩn đoán lần đầu)	46,8 ± 24,2
Kết quả nghiên cứu (2011)	16,9 ± 15,7	41,2 ± 30,8

Nếu phân tích các chỉ số nhạy cảm insulin và chức năng tế bào beta ở tất cả BN, so sánh với giá trị trung bình chỉ số tương ứng thuộc nhóm chứng nhận thấy: nhạy cảm insulin tính theo insulin và c-peptid giảm 55% và 53%, chức năng tế bào beta tính theo insulin và c-peptid giảm 80% và 79%.

## KẾT LUẬN

Qua khảo sát nồng độ insulin, c-peptid, độ nhạy cảm insulin và chức năng tế bào beta ở 83 BN ĐTĐ týp 2 chẩn đoán lần đầu rút ra kết luận:

### 1. Biến đổi nồng độ insulin, c-peptid huyết thanh.

+ Giá trị trung bình nồng độ insulin, c-peptid huyết thanh ở BN tăng có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $60,2 \pm 41,2$  pmol/l và  $1,42 \pm 0,78$  nmol/l so với  $32,6 \pm 17,7$  pmol/l và  $1,12 \pm 0,42$  nmol/l).

+ Tỷ lệ BN có nồng độ insulin, c-peptid ở mức thấp là 49,4% và 43,4%.

### 2. Độ nhạy cảm insulin và chức năng tế bào beta.

+ Giá trị trung bình độ nhạy cảm insulin tính theo insulin và c-peptid đều giảm có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $74,3 \pm 46,7$ ;  $54,9 \pm 16,6$  so với  $162,1 \pm 55,4$ ;  $152,5 \pm 27,6$ ).

+ Nhạy cảm insulin tính theo insulin và c-peptid giảm 55% và 53% so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng.

+ Giá trị trung bình chức năng tế bào beta tính theo insulin và c-peptid đều giảm có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $16,9 \pm 15,7$ ;  $41,2 \pm 30,8$  so với  $86,5 \pm 20,9$ ;  $204,4 \pm 64,6$ ).

+ Chức năng tế bào beta tính theo insulin và c-peptid giảm 80% và 79% so với chỉ số tương ứng ở nhóm chứng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Hiến, Tạ Văn Bình và CS. Nghiên cứu rối loạn lipid máu ở BN ĐTĐ týp 2 lần đầu được phát hiện tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương. Báo cáo toàn văn các đề tài khoa học. Hội nghị Khoa học Toàn quốc Chuyên ngành Nội tiết và Chuyển hoá lần thứ 3. Nhà xuất bản Y học. 2007, tr.328-332.

2. Trần Thị Thanh Hoá, Tạ Văn Bình. Nghiên cứu kháng insulin ở BN ĐTĐ týp 2 có gan nhiễm mỡ phát hiện lần đầu ở Bệnh viện Nội tiết. Báo cáo toàn văn các đề tài khoa học. Hội nghị Khoa học Toàn quốc Chuyên ngành Nội tiết và Chuyển hoá lần thứ 3. Nhà xuất bản Y học. 2007, tr.927-939.

3. Nguyễn Đức Ngộ, Nguyễn Văn Quýnh. Nghiên cứu mối liên quan giữa kháng insulin với béo phì, rối loạn lipid máu ở BN ĐTĐ týp 2. Báo cáo toàn văn các đề tài khoa học. Hội nghị Khoa học Toàn quốc Chuyên ngành Nội tiết và

Chuyển hoá lần thứ 3. Nhà xuất bản Y học. 2007, tr.787-795.

4. *Nguyễn Hải Thủy*. Kháng insulin và bệnh ĐTĐ. Bệnh tim mạch trong rối loạn nội tiết - chuyển hoá. NXB Đại học Huế. 2008, tr.59-70.

5. *Đỗ Đình Tùng*. Nghiên cứu chức năng tế bào beta, độ nhạy insulin qua HOMA 2 ở BN ĐTĐ tít 2 được chẩn đoán lần đầu. Luận văn Thạc sỹ Y học. Học viện Quân y. 2008.

6. *Caumo A, Perseghin G, Brunani A, et al*. New insight on the simultaneous assessment of insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function with HOMA 2 method. *Diabetes Care*. 2006, 29, pp.2733-2734.

7. *Chang Annette M, Smith Marla J, et al*. Limitation of the Homeostasis Model Assessment to predict insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction in older people, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006, 91 (2), pp.629-634.

8. *Hermans M.P, Levy J.C, Morris R.J, Turner R.C*. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia*. 1999, 42, pp.678-687.

9. *Nagasaka S, Santo N, Takahashi N, et al*. New insight on the simultaneous assessment of insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function with the HOMA 2 method, response to Caumo et al. (letter). *Diabetes Care*. 2007, 30 (5), p.42.

**Ngày nhận bài: 5/4/2012**

**Ngày giao phần biện: 5/6/2012**

**Ngày giao bản thảo in: 26/7/2012**