

4. Rubio C., Navarro-Sánchez L., García-Pascual C.M., et al. (2020). "Multicenter prospective study of concordance between embryonic cell-free DNA and trophoctoderm biopsies from 1301 human blastocysts." *Am J Obstet Gynecol*.
5. Liu W., Liu J., Du H., et al. (2017). "Non-invasive pre-implantation aneuploidy screening and diagnosis of beta thalassemia IVSII654 mutation using spent embryo culture medium." *Ann Med*, 49(4), 319–328.
6. Shamonki M.I., Jin H., Haimowitz Z., et al. (2016). "Proof of concept: preimplantation genetic screening without embryo biopsy through analysis of cell-free DNA in spent embryo culture media." *Fertility and Sterility*, 106(6), 1312–1318.
7. Vera-Rodriguez M., Diez-Juan A., Jimenez-Almazan J., et al. (2018). "Origin and composition of cell-free DNA in spent medium from human embryo culture during preimplantation development." *Hum Reprod*, 33(4), 745–756.

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ ACID URIC HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 CÓ BỆNH THẬN MẠN

Đào Bùi Quý Quyên¹, Bùi Hữu Hoàng², Lê Việt Thắng³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định nồng độ acid uric huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh thận mạn. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang trên 156 đối tượng bao gồm 98 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có BTMT và 58 bệnh nhân không có BTMT. Tất cả các bệnh nhân được định lượng nồng độ acid uric huyết tương theo phương pháp enzyme. **Kết quả:** Nồng độ hs-CRP huyết tương trung bình ở nhóm ĐTĐ có BTMT là 423,55 (333,6 - 524,35) $\mu\text{mol/L}$, cao hơn nhóm không có BTMT là 341,15 (297,2 - 408,95) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$. Tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ có BTMT tăng AU là 60,2% cao hơn nhóm không có BTMT là 29,3%, $p < 0,001$. Nhóm bệnh nhân ĐTĐ có BTMT tuổi từ 60 trở lên; bệnh thận mạn giai đoạn 3-5; có biến chứng khác ngoài thận có nồng độ AU cao hơn nhóm không có đặc điểm trên, $p < 0,05$. **Kết luận:** Tăng AU là thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có bệnh thận mạn.

Từ khóa: Đái tháo đường típ 2, bệnh thận mạn tính, acid uric

SUMMARY

SURVEY ON CONCENTRATION OF PLASMA ACID URIC IN TYPE 2 DIABETIC MELLITUS PATIENTS WITH CHRONIC NEPHROPATHY

Objectives: To determine of plasma acid uric (AU) levels in type 2 diabetic mellitus (DM) with chronic nephropathy (CN). **Subjects and methods:** Cross-sectional study on 156 subjects including 98 patients diagnosed type 2 DM with CN and 58 patients without CN. Plasma AU levels were quantified by enzyme in all the patients. **Results:** The median plasma AU concentration in the DM group with CN was 423.55 (333.6-524.35) $\mu\text{mol/L}$, higher than the

group without CN was 341.15 (297.2-408.95) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$. The proportion of serum AU increase in DM patients with CN was 60.2% higher than that of the DM group without CN of 29.3%, $p < 0.001$. The AU concentration in group of DM patients with CN and ≥ 60 years old; CN stage 3-5; with complications others, was higher than of the one without the above characteristics, $p < 0.05$. **Conclusion:** Increased AU is common in patients with type 2 diabetic mellitus with chronic nephropathy.

Keywords: Type 2 diabetic mellitus, chronic nephropathy, acid uric.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường típ 2 ngày càng gia tăng trên thế giới và trẻ hoá, với cơ chế bệnh sinh liên quan đến kháng insulin và giảm chức năng tế bào beta [1],[2]. Ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 cần kiểm soát nhiều yếu tố gồm glucose máu, rối loạn lipid máu, huyết áp... Những bệnh nhân kiểm soát kém các yếu tố, thường xuất hiện các biến chứng sớm, trong đó có biến chứng thận. Biểu hiện tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 sớm nhất là sự xuất hiện albumin niệu, cụ thể là microalbumin niệu. Trên lâm sàng biến chứng thận có thể gặp dạng protein niệu có hoặc không hội chứng thận hư, và hoặc kèm theo suy thận mạn tính [3]. Acid uric máu ngày càng được nghiên cứu nhiều và được xem như một yếu tố tiên lượng độc lập nguy cơ tim mạch cũng như tỷ lệ sống còn ở các bệnh nhân mắc bệnh mạn tính. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định: tăng nồng độ acid uric huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường nói chung, bệnh nhân đái tháo đường có tổn thương thận nói riêng chính là một yếu tố nguy cơ độc lập quan trọng và có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng bệnh nhân [4],[5],[6]. Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Khảo sát nồng độ*

¹Bệnh viện Chợ rẫy,

²Bệnh viện Nhân dân 115

³Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Lê Việt Thắng

Email: lethangviet@yahoo.com.uk

Ngày nhận bài: 12/4/2021

Ngày phản biện khoa học: 10/5/2021

Ngày duyệt bài: 23/5/2021

acid uric huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có bệnh thận mạn tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng là 156 người bệnh được chia làm 2 nhóm:

- Nhóm nghiên cứu (Nhóm 1): Là 98 người bệnh ĐĐT típ 2 có BTMT.

- Nhóm chứng bệnh (Nhóm 2): Là 58 người bệnh ĐĐT típ 2 không có BTMT.

- Thời gian nghiên cứu từ tháng 4/2020 đến tháng 4/2021.

- Nơi nghiên cứu: Bệnh viện nhân dân 115.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân được chẩn đoán ĐĐT típ 2 đang được theo dõi và điều trị tại Bệnh viện.

- Gồm 2 nhóm có và không có BTMT (BTMT được xác định sau ĐĐT típ 2).

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại bệnh nhân:

- Bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu nghi ngờ mắc bệnh ngoại khoa.

- Bệnh nhân viêm nhiễm nặng như viêm phổi, viêm tụy cấp...

- Các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả, cắt ngang so sánh bệnh

và chứng bệnh.

- Tính cỡ mẫu theo công thức: Chọn mẫu thuận tiện trong thời gian nghiên cứu.

- Bệnh nhân được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng. Các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm: xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu các chỉ số: glucose, ure, creatinine, albumin, protein..., nước tiểu 10 chỉ tiêu, siêu âm thận, protein niệu 24 giờ nếu cần. Tính mức lọc cầu thận theo công thức MDRD.

- Bệnh nhân có MLCT < 60 ml/phút và hoặc protein niệu (+) trong 3 tháng liên tục được xếp nhóm 1, những bệnh nhân có MLCT ≥ 60 ml/phút và protein niệu (-) được xếp nhóm 2.

- Định lượng acid uric (AU) huyết tương theo nguyên lý enzyme. Chẩn đoán tăng AU máu ở nam > 420 μmol/L, nữ > 369 μmol/L.

3. Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng thuật toán thống kê y sinh học theo chương trình SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân ĐĐT típ 2 có BTMT là 69,87 ± 14,18, tỷ lệ nam là 41,8%, nữ chiếm 58,2%. Mức lọc cầu thận trung bình là 52,46 (44,66 – 58,96) ml/phút, trong đó có 77,5% bệnh nhân có BTMT giai đoạn 3 đến 5.

Bảng 1. So sánh giá trị acid uric của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Chung (n=156)	Nhóm 1 (n=98)	Nhóm 2 (n=58)	p
AU (μmol/l)	Trung vị (IQR)	393,9 (316,85 – 491,62)	423,55 (333,6 – 524,35)	341,15 (297,2 – 408,95)	< 0,001
	Min	152,4	152,4	195,6	-
	Max	852,4	852,4	632	-
Tỷ lệ tăng (%)		48,7	60,2	29,3	< 0,001

Nhóm bệnh nhân ĐĐT có BTMT có nồng độ trung bình AU và tỷ lệ tăng cao hơn nhóm không có BTMT, p < 0,001.

Bảng 2. Liên quan nồng độ AU huyết tương với tuổi cao và giới (n=98)

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nữ (n=57)	Tăng	39 68,4
	Trung vị (Tứ phân vị)	426,1(339,2 – 522,7)
Nam (n=41)	Tăng	20 48,8
	Trung vị (Tứ phân vị)	416,6(328,5 – 531,95)
p		> 0,05
≥ 60 tuổi (n=77)	Tăng	51 66,2
	Trung vị (Tứ phân vị)	439,3(355,4 – 523,45)
< 60 tuổi (n=21)	Tăng	8 38,1
	Trung vị (Tứ phân vị)	353(293,2 – 541,95)
p tỷ lệ		< 0,05

Không có mối liên quan nồng độ AU huyết tương với giới p > 0,05, tuy nhiên nhóm BN tuổi từ 60 trở lên có tỷ lệ tăng AU cao hơn nhóm < 60 tuổi, p < 0,05.

Bảng 3. Liên quan với rối loạn lipid máu và tình trạng kiểm soát glucose máu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Có RLLP máu (n=57)	Tăng	43 64,2
	Trung vị (Tứ phân vị)	444,2(343,4 – 543,2)

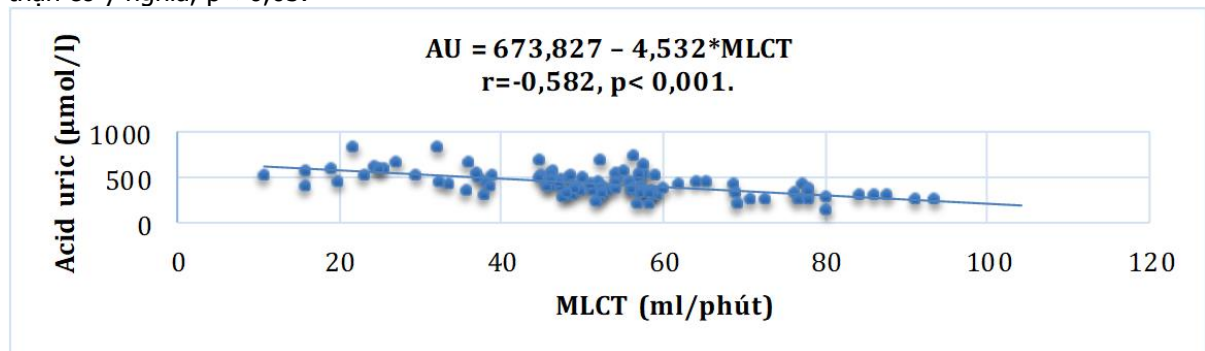
Không (n=41)	Tăng	16	51,6
	Trung vị (Tứ phân vị)	400(299,2 – 465,9)	
OR, p		OR=1,68, p> 0,05	
Kiểm soát kém (n=70)	Tăng	39	55,7
	Trung vị (Tứ phân vị)	409,25(328,27 – 526,25)	
Tốt+Chấp nhận được (n=28)	Tăng	20	71,4
	Trung vị (Tứ phân vị)	443,15(351,75 – 525,27)	
OR, p		OR=0,503, p> 0,05	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa AU với RLLP máu và mức độ kiểm soát glucose máu lúc đói, p> 0,05.

Bảng 4. Liên quan với giai đoạn bệnh thận và biến chứng ngoài thận

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn 3-5 (n=75)	Tăng	53 70,7
	Trung vị (Tứ phân vị)	462,1 (367 – 543,8)
Giai đoạn 1-2 (n=23)	Tăng	6 26,1
	Trung vị (Tứ phân vị)	316,6 (271 – 426,1)
OR, p		OR=6,826, p< 0,001.
Có biến chứng khác (n=82)	Tăng	54 65,9
	Trung vị (Tứ phân vị)	447,1(353,6 – 536,22)
Không có (n=16)	Tăng	5 31,3
	Trung vị (Tứ phân vị)	332,05(266,87 – 417,55)
OR, p		OR=4,243, p< 0,05

Nhận xét: Có mối liên quan nồng độ AU với giai đoạn bệnh thận mạn tính, và biến chứng ngoài thận có ý nghĩa, p< 0,05.



Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ acid uric máu và mức lọc cầu thận nhóm bệnh (n=98)

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch giữa AU và MLCT với hệ số tương quan $r = -0,582, p < 0,001.$

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm nồng độ AU: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có tới 60,2% bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có tổn thương thận có tăng AU máu, cao hơn nhóm ĐTĐ típ 2 chưa có tổn thương thận là 29,3%, p< 0,001. Tăng AU tương đối phổ biến ở bệnh nhân ĐTĐ có bệnh thận mạn.

Bảng 5. So sánh đặc điểm AU máu với các nghiên cứu trong và ngoài nước

Tác giả	Đối tượng	Tỷ lệ tăng	Nồng độ trung bình (μmol/L)
Yan D. và cộng sự năm 2015 [7]	- 3212 BN ĐTĐ típ 2	18,7%	-
Lê Xuân Trường và cộng sự năm 2016 [8]	- 197 bệnh nhân ĐTĐ típ 2	38,1%	Nam: 476,32 ± 45,07 Nữ: 436,67 ± 33,89
Chúng tôi 2021	156 bệnh nhân ĐTĐ típ 2: - 98 BN ĐTĐ típ 2 có BTMT: nam 41,8% và nữ 58,2%.	48,7% 60,2%	393,9 423,55
	- 58 BN ĐTĐ típ 2 không có BTMT: nam 44,8% và nữ 55,2%.	29,3%	341,15

Tăng axit uric huyết thanh cũng là một trong những yếu tố dự báo độc lập tốt nhất của bệnh ĐTD và thường báo trước sự phát triển của cả đề kháng insulin và bệnh ĐTD [5],[6]. Axit uric tăng cao cũng dự đoán độc lập sự phát triển của gan nhiễm mỡ, béo phì, tăng huyết áp và tăng protein phản ứng C. Hơn nữa, hội chứng chuyển hóa có liên quan đến tần suất tăng axit uric máu cao, và ngược lại, tăng axit uric máu có liên quan đến hội chứng chuyển hóa. Mặc dù tăng insulin máu có thể góp phần làm tăng axit uric máu bằng cách ngăn chặn bài tiết axit uric, nhưng nó không thể là lý do chính dẫn đến mối liên hệ này vì tăng axit uric máu đã được báo cáo là có trước sự phát triển của tăng insulin máu và/hoặc bệnh ĐTD. Như vậy, tăng AU và bệnh ĐTD có mối quan hệ 2 chiều, lý giải tại sao ở bệnh nhân ĐTD lại có một tỷ lệ tăng AU. Với bệnh nhân ĐTD có tổn thương thận, đặc biệt giảm MLCT mạn tính, tăng AU còn là hậu quả của giảm MLCT, thận không lọc được AU nên nồng độ AU lại càng tăng cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả khác cho thấy sự phù hợp: ở nhóm bệnh nhân ĐTD có BTMT nồng độ AU và tỷ lệ tăng AU cao hơn nhóm ĐTD chưa có tổn thương thận.

2. Liên quan nồng độ AU với một số đặc điểm bệnh nhân: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân ĐTD típ 2, tỷ lệ tăng nồng độ AU ở nhóm cao tuổi cao hơn nhóm bệnh nhân thấp tuổi có ý nghĩa, $p < 0,05$. Mặc dù tăng AU và bệnh gút chủ yếu gặp ở nam giới, tuy nhiên với bệnh nhân ĐTD có BTMT thì không có mối liên quan đến giới điều này cho thấy, tăng AU chủ yếu liên quan đến cơ chế bệnh sinh do giảm MLCT mà thôi. Với người cao tuổi, chức năng thận giảm hơn người trẻ tuổi, và tuổi cao cũng là yếu tố nguy cơ gây tăng AU máu nên kết quả nghiên cứu của chúng tôi chấp nhận được. Chúng tôi nhận thấy rằng nhóm bệnh nhân kiểm soát glucose máu kém có nồng độ AU có xu hướng thấp hơn, mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê (nồng độ 409,25 $\mu\text{mol/L}$ so với 443,15 $\mu\text{mol/L}$). Thật vậy, nồng độ axit uric huyết thanh có xu hướng thấp ở những đối tượng kiểm soát đường huyết kém. Vì kiểm soát tốt bệnh tiểu đường có liên quan chặt chẽ với việc tái bảo vệ, nên người ta có thể dự đoán rằng nồng độ axit uric tăng cao sẽ liên quan đến kết quả thận tốt hơn [7],[8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ AU với giai đoạn bệnh thận, nhóm bệnh nhân giai đoạn 3,4 và 5 có nồng độ AU cao hơn nhóm bệnh nhân BTMT giai đoạn 1 và 2, $p < 0,05$. Nồng độ

AU máu có mối tương quan nghịch với MLCT, $r = -0,582$, $p < 0,001$. Việc nghiên cứu vai trò của axit uric trong BTMT là rất khó khăn vì axit uric được bài tiết chủ yếu qua thận, và do đó giảm mức lọc cầu thận chắc chắn đi kèm với tăng nồng độ axit uric trong huyết thanh (như kết quả nghiên cứu của chúng tôi). Điều này gây khó khăn cho việc đánh giá vai trò của acid uric trong sự tiến triển của bệnh thận ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính. Biến chứng ngoài thận thường đi kèm với tình trạng kiểm soát glucose máu kém. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, những bệnh nhân có thêm các biến chứng khác ngoài thận có nồng độ trung bình và tỷ lệ tăng nồng độ AU cao hơn nhóm chỉ có biến chứng thận. Những kết quả này một lần nữa cho thấy mối liên quan giữa AU và các biến chứng khác ngoài thận ở bệnh nhân ĐTD típ 2.

V. KẾT LUẬN

- Nồng độ AU huyết tương trung bình ở nhóm ĐTD có BTMT là 423,55(333,6 - 524,35) $\mu\text{mol/L}$, cao hơn nhóm không có BTMT là 341,15 (297,2 - 408,95) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$. Tỷ lệ bệnh nhân ĐTD có BTMT tăng AU là 60,2% cao hơn nhóm không có BTMT là 29,3%, $p < 0,001$.

- Nhóm bệnh nhân ĐTD có BTMT tuổi từ 60 trở lên; bệnh thận mạn giai đoạn 3-5; có biến chứng khác ngoài thận có nồng độ AU cao hơn nhóm không có đặc điểm trên, $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Yang L, Shao J, Bian Y, et al. (2016).** Prevalence of type 2 diabetes mellitus among inland residents in China (2000-2014): A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 7(6):845-852.
- Xu G, Liu B, Sun Y, et al. (2018).** Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ.* 2018 Sep 4;362:k1497.
- Lê Việt Thắng (2019).** Bệnh thận do đái tháo đường. Cập nhật chẩn đoán, điều trị một số bệnh nội tiết và chuyển hoá hay gặp. Trang: 123-129.
- Mauer M, Doria A. (2018).** Uric Acid and Diabetic Nephropathy Risk. *Contrib Nephrol.* 192:103-109.
- Razi F, Nasli-Esfahani E, Bandarian F. (2018).** Association of serum uric acid with nephropathy in Iranian type 2 diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord.* 17(1):71-75.
- Singh K, Kumar P, Joshi A, et al. (2019).** Study of association of serum uric acid with albuminuria and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients. *J Family Med Prim Care.* 8(12):4027-4031.
- Yan D, Tu Y, Jiang F, et al. (2015).** Uric Acid is independently associated with diabetic kidney disease: a cross-sectional study in a Chinese population. *PLoS One.* 10(6):e0129797.