

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE HUYẾT TƯƠNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI

*Hoàng Trọng Ái Quốc¹, Võ Tam², Hoàng Việt Thắng²
(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế
(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm xác định nồng độ Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) huyết tương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối (BTMGĐC) chưa được điều trị lọc máu chu kỳ; đánh giá mối liên quan giữa nồng độ ADMA với một số yếu tố nguy cơ tim mạch (YTNCTM) ở các bệnh nhân này. **Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu:** Đây là một nghiên cứu cắt ngang có đối chứng. Nồng độ ADMA huyết tương và các thông số khác được đo ở 30 bệnh nhân BTMGĐC chưa điều trị lọc máu chu kỳ và 30 người khỏe mạnh đối chứng. Nồng độ ADMA huyết tương được xác định bằng phương pháp phân tích hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) trên máy Evolis™ Twin Plus. Các kết quả được xử lý bằng phần mềm SPSS 19.0. **Kết quả:** Nồng độ trung bình ADMA huyết tương ở bệnh nhân BTMGĐC chưa lọc máu chu kỳ là $0,88 \pm 0,27 \mu\text{mol/L}$ và ở người khỏe mạnh là $0,49 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$ (sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$). Nồng độ trung bình ADMA của nam và nữ không khác nhau ($p > 0,05$). Tương quan giữa ADMA với BMI ($r = -0,31$, $p < 0,05$). Tương quan giữa nồng độ ADMA với nồng độ Hb ($r = -0,58$, $p < 0,01$) và Hct ($r = -0,60$, $p < 0,01$). Tương quan giữa nồng độ ADMA với MLCT ($r = -0,63$, $p < 0,01$). **Kết luận:** Nồng độ trung bình ADMA huyết tương ở bệnh nhân BTMGĐC chưa lọc máu chu kỳ tăng cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ ADMA với BMI, với nồng độ Hb, với Hct và với MLCT.

Từ khóa: *Asymmetric Dimethylarginine; Bệnh thận mạn giai đoạn cuối; Yếu tố nguy cơ tim mạch; Tương quan.*

Abstract

PLASMA ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE LEVEL AND THE ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN END STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE

*Hoang Trong Ai Quoc¹, Vo Tam², Hoang Viet Thang²
(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy*

Objectives: To assess the levels of plasma ADMA in end stage renal disease (ESRD) patients without dialysis and its association with cardiovascular risk factors. **Materials and Methods:** This is a controlled cross-sectional study. Plasma ADMA level and other variables were measured in 30 patients of ESRD without dialysis and in 30 control healthy persons. Plasma ADMA levels were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) using kits provided by

- Địa chỉ liên hệ: Hoàng Trọng Ái Quốc, email: hoangtrongaiquoc@gmail.com DOI: 10.34071/jmp.2016.2.8
- Ngày nhận bài: 23/3/2016 *Ngày đồng ý đăng: 15/4/2016 *Ngày xuất bản: 10/5/2016

immunodiagnostic AG, Germany. Data was analyzed by SPSS 19.0. **Results:** Mean level of ADMA in ESRD patients was $0.88 \pm 0.27 \mu\text{mol/L}$. Mean level of ADMA in healthy people was $0.49 \pm 0.13 \mu\text{mol/L}$, with significant difference ($p < 0.01$). There was not significant difference of mean level of ADMA between male and female. Plasma ADMA levels were not correlated with age, serum CRP and cholesterol levels. There were correlation between ADMA level and BMI ($r = -0.31$, $p < 0.05$), and Hb level ($r = -0.58$, $p < 0.01$), and Hct ($r = -0.60$, $p < 0.01$). It existed correlation between ADMA level and estimated glomerular filtration rate (GFR) ($r = -0.63$, $p < 0.01$). **Conclusion:** In ESRD, mean level of ADMA is $0.88 \pm 0.27 \mu\text{mol/L}$. There is a significant elevation of ADMA level in ESRD compared to healthy people. A negative correlation exists between ADMA level with BMI, Hb level, Hct and eGFR.

Keywords: *Asymmetric dimethylarginine, end stage chronic kidney disease, cardiovascular risk factor, correlation.*

1. Đặt vấn đề

Yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch (YTNCTM) là yếu tố liên quan với sự gia tăng khả năng bị mắc bệnh tim mạch. Các YTNCTM được thừa nhận từ lâu như hút thuốc lá, uống rượu, tăng huyết áp (THA), tăng cholesterol, tăng CRP máu, béo phì, phì đại thất trái và tăng fibrinogen máu. Khi một người mang một hoặc nhiều YTNCTM nào đó có nghĩa là có sự gia tăng khả năng mắc bệnh của người đó chứ không phải bắt buộc là chắc chắn sẽ bị bệnh. Thường thì các yếu tố nguy cơ hay đi kèm với nhau, thúc đẩy nhau phát triển và làm cho khả năng bị bệnh tăng theo cấp số nhân [1],[15].

Vào năm 1836, Bright là người đầu tiên trình bày mối liên quan giữa bệnh thận mạn (BTM) với các bất thường tim mạch. Từ đó đến nay, đã có nhiều nghiên cứu dịch tễ học xác nhận và phát triển mối liên quan này. Một khi BTM tiến triển thì các YTNCTM đặc hiệu của thận cũng xuất hiện. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) được xem là một trong những YTNCTM đặc hiệu như vậy (Bảng 1.1). Sự tồn tại đồng thời chức năng thận bị tổn thương với nhiều YTNCTM sẽ làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở các bệnh nhân này lên gấp nhiều lần [23],[33].

Sự ức chế và điều hòa tổng hợp oxit nitric (NO) bằng ADMA đã được mô tả cách đây hơn 20 năm [33]. NO là một chất đóng vai trò quan trọng trong hoạt động của các tế bào nội mạc mạch máu. Vì vậy, ADMA được xem là một chất trung gian hoạt hóa cho sự rối loạn chức năng nội mạc [44]. Tăng ADMA được xem là chỉ điểm độc lập cho nguy cơ và tử vong do tim mạch ở quần thể nói chung và ở bệnh nhân BTMGĐC [38],[44].

Bảng 1.1. Các YTNCTM ở bệnh nhân BTMT

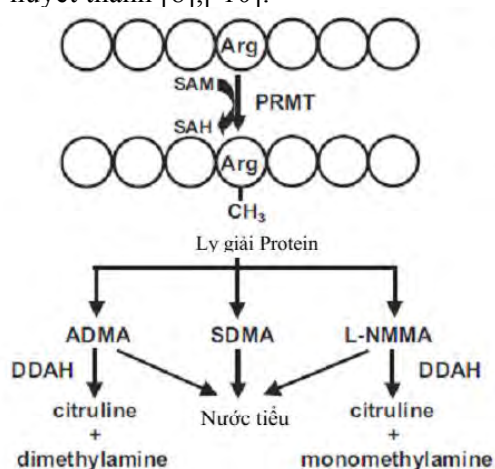
Các YTNC truyền thống	Các YTNC không truyền thống
Tuổi già	Albumin niệu
Giới nam	Tăng homocysteine
THA	Lipoprotein(a) và các đồng phân
Tăng LDL-C	Các mảnh lipoprotein
Giảm HDL-C	Thiếu máu
ĐTĐ	Bất thường CH canxi/phosphor
HTL	Quá tải dịch ngoại bào
Không hoạt động thể lực	Mất cân bằng điện giải
Mãn kinh	Stress oxy hóa
Bệnh sử gia đình bị BTM	Viêm (CRP)
Phì đại thất trái	Suy dinh dưỡng
	Các yếu tố huyết khối
	Rối loạn giấc ngủ
	Thay đổi NO/cân bằng nội mạc/ADMA

ADMA được hình thành từ sự ly giải các protein có chứa axit amin arginine đã được gắn 2 nhóm methyl không đối xứng. Hơn 90% ADMA được chuyển hoá bởi dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) để thoát biến thành citruline và dimethylamine hoặc monomethylamine. DDAH tồn tại trong nhiều mô như tế bào nội mạc, não, tụy... Tuy nhiên, thận có

thể là cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hoá ADMA. Chỉ một phần nhỏ ADMA được thận lọc ra nước tiểu trong lúc phần còn lại được chuyển hoá bởi DDAH thận (Hình 1.1) [3]. Số lượng ADMA ở thận nhiều hơn ở gan, tim và hệ cơ xương mặc dù hoạt động của DDAH mạnh nhất ở thận [35]. Trong trường hợp BTM, các cơ chế có thể dẫn đến tích tụ ADMA bao gồm sự gia tăng methyl hoá các protein; tăng việc ly giải protein từ đó phóng thích các methylarginine; bài tiết của thận bị tổn thương và chuyển hóa của DDAH bị giảm [3].

Nồng độ ADMA là chỉ điểm cho sự tiến triển của BTM [44]. Vai trò của sự gia tăng nồng độ ADMA huyết tương trong rối loạn chức năng nội mạc và tổn thương mạch máu đã được nghiên cứu ở các tình huống khác nhau như tiền sản giật, đái tháo đường, đột quỵ, bệnh mạch máu ngoại biên và bệnh mạch vành [8],[13],[28]. Nồng độ ADMA gia tăng theo sự suy giảm chức năng của thận. Sự gia tăng này được cho là tham gia vào sự tiến triển của BTM [19],[26],[39]. Các bệnh nhân BTMGĐC với nồng độ cao ADMA có tiên lượng lâu dài không tốt [44].

Có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa nồng độ ADMA với các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống. Một số nghiên cứu cho thấy không có sự liên quan hoặc liên quan rất yếu giữa nồng độ ADMA với tuổi và giới, cũng như với nồng độ cholesterol [17],[27]. Nghiên cứu của Karsten Sydow và cộng sự cho biết mối liên quan này chỉ xảy ra ở người da trắng mà không có ở các chủng tộc gốc Á hoặc gốc Phi [34]. Các nghiên cứu cũng cho thấy ADMA có liên quan với chỉ số BMI, với nồng độ Hb và với nồng độ CRP huyết thanh [8],[10].



Hình 1.1. Tổng hợp, chuyển hoá của ADMA và các thành phần liên quan [3]

Các biến chứng tim mạch là nguyên nhân

thường gặp gây tử vong ở bệnh nhân BTMGĐC [36]. Các bệnh nhân lọc máu Hoa Kỳ có nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch cao gấp 10-20 lần so với người không có BTM [24]. Vì vậy, việc làm giảm nồng độ ADMA có thể là 1 mục tiêu điều trị để làm chậm sự tiến triển của BTM và làm giảm nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch [13].

Các tế bào ống thận đóng vai trò là nơi chuyển hóa chính của ADMA. Các stress oxy hóa và giảm khối lượng ống thận trong BTM có thể làm rối loạn điều hòa hoặc làm giảm khả năng đào thải ADMA. Các yếu tố khác như tăng homocystein máu hoặc tình trạng viêm có thể làm tổn thương sự thoái biến ADMA [2]. Trong khi các liệu pháp như thuốc ức chế men chuyển hóa ngược angiotensin [14], N-acetylcysteine [9], carotene [40], Vitamin E [2] có thể có hiệu quả ngược lại.

Như vậy, các nghiên cứu ở nước ngoài đã có bằng chứng chỉ ra rằng chính sự biến đổi nồng độ của ADMA huyết tương góp phần vào những biến đổi tế bào nội mạc mạch máu và biến chứng tim mạch ở bệnh nhân BTM. Hiện tại, chưa có nghiên cứu nào ở trong nước về ADMA nói chung và ADMA trên bệnh nhân BTM. Vì vậy nghiên cứu này của chúng tôi nhằm mục tiêu: Nghiên cứu nồng độ ADMA huyết tương trên BTMGĐC và đánh giá mối liên quan giữa nồng độ ADMA với một số YTNCTM ở bệnh nhân BTMGĐC.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 30 bệnh nhân BTMGĐC có mức lọc cầu thận < 15ml/ph/1,73 m² chưa lọc máu được khám và điều trị tại Bệnh viện Trung Ương Huế.
- 30 người lớn khỏe mạnh tham gia vào nhóm đối chứng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Lập hồ sơ nghiên cứu
- Khám lâm sàng
- + Khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử
- + Tiến hành khám lâm sàng

+ Đo huyết áp theo quy định của Tổ chức Y tế thế giới; đánh giá tăng huyết áp theo Phân hội Tăng huyết áp Quốc gia Việt Nam 2013.

+ Đo chiều cao và cân nặng sau đó tính chỉ số khối cơ thể (BMI) [41].

- Tiến hành các xét nghiệm cơ bản

+ Lấy máu tĩnh mạch lúc đói làm các xét nghiệm công thức máu, ure máu, creatinine máu, CRP máu, bilan lipid máu.

+ Xét nghiệm siêu âm thận tiết niệu, XQ hệ tiết niệu; xét nghiệm nước tiểu 10 thông số.

- Xét nghiệm ADMA

+ Lấy 3 ml máu tĩnh mạch lúc đói rồi tách lấy mẫu huyết tương tại khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung Ương Huế.

+ Bảo quản mẫu huyết tương EDTA ở - 20°C trước khi làm xét nghiệm phân tích ELISA.

+ Tiến hành định lượng ADMA huyết tương EDTA tại khoa Hóa sinh- Bệnh viện Trung

Ương Huế.

+ Nguyên lý: Phương pháp định lượng ADMA là phương pháp hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) cạnh tranh.

+ Nồng độ ADMA được biểu thị bằng đơn vị $\mu\text{mol/L}$ [16].

+ Máy dùng cho xét nghiệm phân tích là máy sinh hóa miễn dịch Evolis™ Twin Plus, Mỹ.

+ Thuốc thử được cung cấp bởi hãng Immundiagnostik AG (ADMA ELISA Kit), Đức.

2.3. Xử lý số liệu

Chúng tôi sử dụng phần mềm SPSS 19.0 để xử lý số liệu. Các phép so sánh có ý nghĩa khi $p < 0,05$. So sánh trung bình 2 nhóm độc lập bằng T-test; đánh giá mối liên hệ giữa các đối tượng bằng χ^2 , đánh giá mối tương quan giữa 2 nhóm độc lập bằng phương pháp hồi quy, lập phương trình dự báo hồi quy tuyến tính.

3. KẾT QUẢ

1.1. Tuổi theo nhóm và giới

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới của các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm		Giới	
		Chứng	BTMGĐC	Nữ	Nam
n (%)		30(50)	30(50)	39(65)	21(35)
Tổng (%)		60(100)		60(100)	
Tuổi	X $\pm$ SD	52,03 $\pm$ 23,96	60,20 $\pm$ 15,54	59,03 $\pm$ 21,53	49,00 $\pm$ 17,70
	p (T-test)	0,12		0,07	

Nhận xét: Giữa các nhóm nam- nữ có độ tuổi gần nhau; Không có sự khác nhau về độ tuổi trung bình giữa hai nhóm bệnh và chứng.

1.2. Nồng độ ADMA của nhóm bệnh và chứng

Bảng 3.2. Nồng độ trung bình của ADMA

Nhóm	N	%	X $\pm$ SD	P (T-test)
<i>Chứng</i>	30	50	0,49 $\pm$ 0,13	0,00*
<i>BTMGĐC</i>	30	50	0,88 $\pm$ 0,27	
Tổng	60	100		

Nhận xét: Nồng độ ADMA ở BTMGĐC cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm chứng

1.3. Liên quan giữa nồng độ ADMA và giới

Bảng 3.2. Nồng độ trung bình của ADMA theo giới

Giới	n	%	X $\pm$ SD	p (T-test)
<i>Nữ</i>	39	65	0,72 $\pm$ 0,33	0,21
<i>Nam</i>	21	35	0,62 $\pm$ 0,19	
Tổng	60	100		

Nhận xét: Nồng độ ADMA giữa nam và nữ không khác nhau

1.4. Giá trị của các YTNCTM ở các đối tượng nghiên cứu

	Nhóm	<i>n</i>	<i>X ± SD</i>	<i>P (T-test)</i>
<i>HA t.thu</i>	Chứng	30	131,33 ± 22,09	0,04
	BTMGĐC	30	145,87 ± 31,50	
<i>HA t.truong</i>	Chứng	30	78,67 ± 10,74	0,15
	BTMGĐC	30	83,67 ± 15,42	
<i>BMI</i>	Chứng	28	21,11 ± 2,93	0,00*
	BTMGĐC	25	18,81 ± 2,50	
<i>Bạch Cầu</i>	Chứng	30	7,50 ± 2,18	0,22
	BTMGĐC	28	8,82 ± 5,38	
<i>Hb</i>	Chứng	30	126,00 ± 20,76	0,00*
	BTMGĐC	27	81,20 ± 27,34	
<i>Hct</i>	Chứng	30	38,27 ± 5,96	0,00*
	BTMGĐC	27	25,53 ± 7,12	
<i>Glucose</i>	Chứng	29	6,06 ± 1,40	0,70
	BTMGĐC	29	6,21 ± 1,62	
<i>C-TP</i>	Chứng	29	4,87 ± 1,29	0,59
	BTMGĐC	28	5,06 ± 1,40	
<i>TG</i>	Chứng	29	1,75 ± 1,16	0,32
	BTMGĐC	28	2,04 ± 1,06	
<i>HDL</i>	Chứng	29	1,26 ± 0,35	0,20
	BTMGĐC	28	1,14 ± 0,35	
<i>LDL</i>	Chứng	29	2,81 ± 1,05	0,44
	BTMGĐC	28	3,04 ± 1,15	
<i>CRP</i>	Chứng	28	5,26 ± 15,35	0,01
	BTMGĐC	25	31,23 ± 51,89	

Nhận xét: bệnh nhân BTMGĐC có chỉ số BMI, nồng độ Hb, chỉ số Hct thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng; có nồng độ CRP cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng.

1.5. Tương quan giữa nồng độ ADMA với các YTNCTM

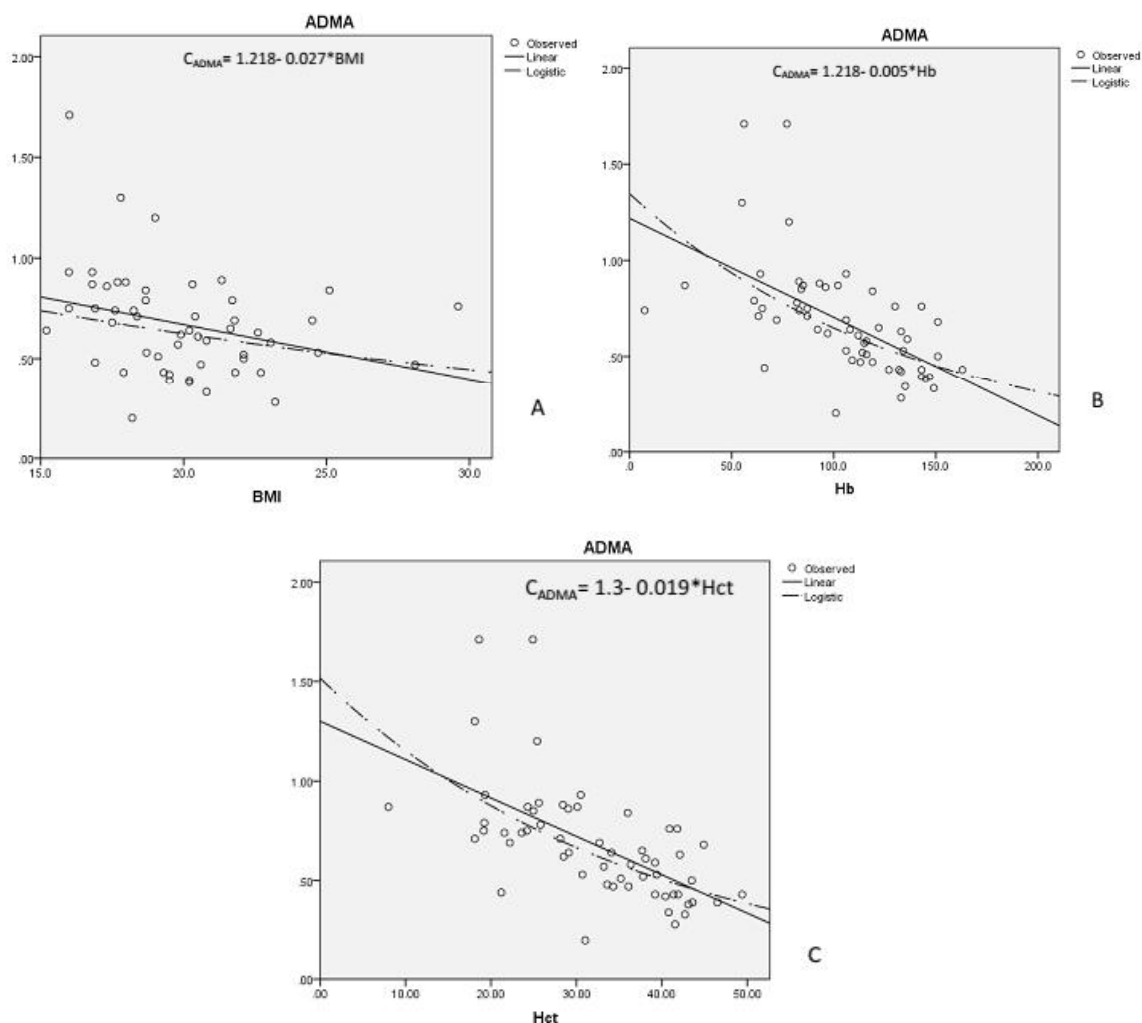
Bảng 3.5. Liên quan giữa ADMA với các YTNCTM

YTNCTM	ADMA		
	<i>n</i>	Hệ số Pearson	<i>P (T-test)</i>
<i>Tuổi</i>	60	0,54	0,68
<i>HA t.thu</i>	60	0,25	0,06
<i>HA t.truong</i>	60	0,15	0,24
<i>BMI</i>	60	-0,31	0,02
<i>Hb</i>	60	-0,58	0,00*
<i>Hct</i>	60	-0,60	0,00*
<i>Glucose</i>	60	0,10	0,44

<i>C-TP</i>	60	0,00	0,96
<i>TG</i>	60	0,02	0,87
<i>HDL</i>	60	-0,15	0,28
<i>LDL</i>	60	0,07	0,62
<i>CRP</i>	60	0,11	0,43
<i>MLCT</i>	60	-0,63	0,00*

Nhận xét: Có sự tương quan với mức độ yếu giữa nồng độ ADMA với chỉ số BMI, tương quan mức độ trung bình với MLCT, với nồng độ Hb và Hct.

1.6. Tương quan hồi quy giữa nồng độ ADMA với BMI, Hb và Hct



Hình 3.1. Mô hình hồi quy tuyến tính giữa ADMA và **A:** BMI, **B:** Hb, **C:** Hct

3. BÀN LUẬN

Kết quả ở Bảng 3.1 cho thấy giới nam- nữ ở nhóm chứng và nhóm bệnh không có sự khác biệt về số lượng. Bảng này cũng cho thấy không có sự khác nhau về độ tuổi trung bình giữa nhóm bệnh nhân BTMGĐC và nhóm chứng. Như vậy mẫu nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng về giới và độ tuổi trung bình giữa 2 nhóm bệnh-chứng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ

trung bình của ADMA ở nhóm BTMGĐC là $0,88 \pm 0,27 \mu\text{mol/L}$, nồng độ này cao hơn có ý nghĩa so với nồng độ ở nhóm chứng là $0,49 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$) (Bảng 3.2).

Jaromír Eiselt và cộng sự nghiên cứu nồng độ ADMA ở các bệnh nhân BTM giai đoạn III-V cho thấy nồng độ trung bình của ADMA là $0,87 \mu\text{mol/L}$ ($0,78-0,89 \mu\text{mol/L}$) so với chứng là

0,77 $\mu\text{mol/L}$ (0,69- 0,86 $\mu\text{mol/L}$) [18]. Danilo Fliser và cộng sự phát hiện nồng độ của ADMA ở BTMGĐC là $0,58 \pm 0,12 \mu\text{mol/L}$ [13]. Nghiên cứu của R. J. MacAllister ở BTMGĐC cho thấy nồng độ ADMA ở mức cao hơn đạt $0,9 \pm 0,08 \mu\text{mol/L}$ so với chứng là $0,36 \pm 0,09 \mu\text{mol/L}$ [22].

Nghiên cứu của Tse-Min Lu [20] cho thấy nồng độ trung bình ADMA ở bệnh nhân BTM giai đoạn III-IV là $0,49 \pm 0,11 \mu\text{mol/L}$. Tác giả nhận thấy rằng nồng độ ADMA ở bệnh nhân có ĐTD và không ĐTD không khác nhau mấy. Tuy nhiên, nồng độ ADMA ở bệnh nhân có albumin niệu đại thể cao hơn có ý nghĩa so với ở bệnh nhân không có albumin niệu đại thể. Nghiên cứu này cũng nhận thấy các bệnh nhân bị tử vong trong quá trình nghiên cứu hoặc các bệnh nhân bị NMCT hoặc đột quy thì nồng độ ADMA cao hơn so với người sống sót hoặc không bị các hiện tượng tim mạch nặng. Jill Melendez Young cho biết nồng độ trung bình của ADMA ở các bệnh nhân STM giai đoạn III-IV là $0,70 \pm 0,25 \mu\text{mol/L}$ [42].

Như vậy nồng độ ADMA từ nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả từ các nghiên cứu ở BTMGĐC chưa điều trị lọc máu. Mặc dù khoảng giá trị nồng độ của ADMA có khác nhau giữa các nghiên cứu nhưng luôn có một sự khác nhau rõ rệt giữa nồng độ ADMA ở người khỏe mạnh với người mắc BTM trong mỗi nghiên cứu. Điều này cho thấy ADMA là một yếu tố độc lập giúp đánh giá mức độ suy thận.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ ADMA ở cả hai giới là tương tự nhau (Bảng 3.3). Kết quả này cũng được thấy trong nghiên cứu của tác giả Renate Schnabel [30] và nghiên cứu của Tanya I. Deneva-Koycheva [11]. Các nghiên cứu này đều không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ ADMA và giới tính.

Khi so sánh giữa nhóm bệnh với nhóm chứng (Bảng 3.4) chúng tôi nhận thấy các bệnh nhân BTMGĐC có HA tâm thu cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$), nồng độ CRP cao hơn so với chứng ($p < 0,01$), số lượng hồng cầu thấp hơn, chỉ số Hct thấp hơn và BMI thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Các chỉ số HA tâm trương, số lượng bạch cầu, glucose máu và các thành phần lipid máu không có sự khác biệt đáng kể giữa

nhóm BTMGĐC với nhóm chứng.

Nghiên cứu Christophe Babua trên 219 bệnh nhân BTM cho thấy tỷ lệ THA tăng dần từ giai đoạn I là 44,4% lên 89,2% ở giai đoạn V ($p < 0,00$); tỷ lệ thiếu máu ($\text{Hb} < 110\text{g/L}$) cũng tăng dần từ giai đoạn I là 22,2% lên đến 84,7% ở giai đoạn V ($p < 0,00$). Tác giả không thấy sự khác biệt về nồng độ glucose máu, về nồng độ các lipid không phải HLD-C và chỉ số BMI [6].

Nồng độ CRP ở BTMGĐC đều tăng ở các nghiên cứu của Erdem S. Sami [12], của Aydın Cifci [7]. Sự gia tăng CRP ở BTM cho thấy viêm là một tình trạng góp phần gây nên sự tiến triển của BTM và làm tăng nguy cơ tim mạch ở các bệnh nhân này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có các bệnh nhân mắc bệnh ĐTD vì vậy các yếu tố glucose máu, các thành phần lipid hầu như không có sự khác nhau giữa 2 nhóm bệnh và chứng. Một số tác giả như Zaciragic A. et al [43] tìm thấy sự khác biệt về nồng độ glucose máu giữa nhóm bệnh và chứng nhưng không thấy sự khác nhau về chỉ số BMI do nghiên cứu của tác giả này dựa trên các bệnh nhân BTM do ĐTD. Nghiên cứu của Ohno M. cũng cho thấy nồng độ glucose, cholesterol TP và HDL-C ở BTM tương quan nghịch với MLCT, trong lúc BMI có sự tương quan thuận [25]. Chen S. C cho rằng các bệnh nhân BTM giai đoạn III-V có rối loạn lipid máu. Sự tăng cao hoặc hạ thấp nồng độ cholesterol TP, giảm LDL-C và tăng HDL-C liên quan một cách độc lập với liệu pháp thay thế thận suy và gây nên sự tiến triển của bệnh thận. Do đó việc đánh giá tình trạng lipid máu có lẽ giúp được cho việc nhận biết các nhóm nguy cơ cao trong các bệnh nhân BTM giai đoạn III-V [5].

Như vậy hình ảnh lipid máu rất khác nhau trong các nghiên cứu. Điều này phản ánh những khác biệt về đối tượng nghiên cứu, nguyên nhân của BTM, các bệnh lý đi kèm, cũng như các khác biệt về văn hóa, chủng tộc ở các bệnh nhân BTM.

Khi đánh giá mối tương quan giữa nồng độ ADMA với các YTNCTM (Bảng 3.5, Hình 3.1) chúng tôi nhận thấy nồng độ ADMA có tương quan nghịch mức độ yếu với BMI ($r = -0,31$; $p < 0,05$), mức độ khá với nồng độ Hb ($r = -0,58$;

$p < 0,001$), với Hct ($r = -0,60$; $p < 0,001$) và ĐLCT ($r = -0,63$; $p < 0,001$). Tuy nhiên, không có sự tương quan với tuổi, HA, nồng độ glucose máu, các thành phần lipid máu. Không có sự tương quan với nồng độ CRP, mặc dù có sự khác biệt lớn về nồng độ CRP giữa 2 nhóm bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ ADMA với tuổi tương tự kết quả từ nghiên cứu của Pietro Ravani [27] và nghiên cứu của Jan.T.Kielsten [17]. Cả hai nghiên cứu này đều cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ ADMA với tuổi. Một số tác giả khác tìm thấy sự tương quan rất yếu giữa tuổi và nồng độ ADMA. Đó là các nghiên cứu của của Fliser ($r = 0,28$) [13] và Edzard Schwedhelm ($r = 0,14$) [31].

Nghiên cứu của Tse-Min Lu cho thấy mối tương quan giữa nồng độ ADMA với MLCT ($r = -0,286$, $p < 0,0001$) [21]. Nghiên cứu của Danilo Fliser cũng cho thấy tương quan giữa nồng độ ADMA với MLCT ($r = -0,591$; $p < 0,01$) và với nồng độ Hb ($r = -0,336$; $p < 0,01$) [13]. Tuy vậy, nghiên cứu của Jan.T.Kielstein lại cho thấy mối quan hệ yếu giữa nồng độ ADMA huyết tương với MLCT ($r = -0,26$, $p = 0,09$) mà không có sự tương quan với huyết áp và nồng độ cholesterol huyết thanh [17].

Fátima Lúcia Machado Braga và cộng sự [4] nhận thấy nồng độ CRP tăng dần theo mức độ suy thận ($p < 0,001$). Ở BTM giai đoạn IV, nồng độ CRP đạt 2,46 mg/dL. Nghiên cứu này cho thấy mối liên quan giữa tình trạng viêm và mức độ suy thận. Nghiên cứu của Anoop Shankar cũng nhận thấy nồng độ CRP ở các bệnh nhân BTM tăng dần theo mức độ suy thận. Các chỉ điểm viêm như CRP, interleukin-6, TNF α 2 và số lượng bạch cầu đều liên quan dương tính với tình trạng BTM. Tuy nhiên, tác giả phân tích theo dõi trong 15 năm thì CRP không liên quan tới sự xuất hiện BTM [32].

Kết quả nghiên cứu của Renate Schnabel cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ ADMA với nồng độ CRP huyết thanh và với nồng độ bất kỳ thành phần cholesterol máu nào. Tuy nhiên, có mối tương quan giữa nồng độ

ADMA với MLCT ($r = -0,03$) [29]. Nghiên cứu của Sami Erdem không thấy tương quan giữa nồng độ ADMA với nồng độ CRP mặc dù các bệnh nhân BTMGĐC có nồng độ CRP cao hơn chúng [12]. Như vậy, các kết quả này tương tự như kết quả của chúng tôi về mặt không có sự tương quan giữa nồng độ ADMA và CRP.

Nghiên cứu của Giovanni Tripepi lại cho thấy có mối tương quan giữa nồng độ ADMA với CRP ($r = 0,13$, $p = 0,046$). Cũng trong nghiên cứu này, tác giả nhận thấy mối liên hệ giữa ADMA với tỷ lệ tử vong và với dự hậu mắc bệnh tim mạch là độc lập mạnh với CRP. Tỷ lệ này đạt mức tối đa ở các bệnh nhân có nồng độ ADMA cao ($\geq 2,4$ $\mu\text{mol/L}$) và có nồng độ CRP cao ($\geq 7,4$ mg/L) [37]. Điều này cho thấy nồng độ ADMA có tính dự báo về tử vong và nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

Khi so sánh với nghiên cứu của Zacirargc A. trên các bệnh nhân BTM do ĐTĐ cho thấy, nồng độ ADMA tương quan với tỷ lệ HbA1C ($r = 0,49$; $p < 0,01$) nhưng không có sự tương quan với các thành phần lipid máu [43].

Kết quả nghiên cứu của Sami Erdem cho thấy có tương quan giữa nồng độ ADMA với TG ($r = 0,32$), với cholesterol TP ($r = 0,33$) [12]. Nghiên cứu của Zoccali thấy có sự tương quan giữa nồng độ ADMA với nồng độ cholesterol ($r = 0,12$, $p = 0,04$) [44]. Nhìn chung, tương quan giữa nồng độ ADMA với nồng độ cholesterol ở trong các nghiên cứu khác, nếu tồn tại, đều ở mức độ yếu.

4. KẾT LUẬN

-Nồng độ trung bình ADMA huyết tương ở bệnh nhân BTMGĐC chưa can thiệp lọc máu là $0,88 \pm 0,27$ $\mu\text{mol/L}$ cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) so với nồng độ trung bình ADMA huyết tương ở người khỏe mạnh là $0,49 \pm 0,13$ $\mu\text{mol/L}$.

-Có tương quan nghịch giữa nồng độ ADMA huyết tương với BMI, với nồng độ Hb, với Hct và với MLCT.

-Không có mối liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với tuổi, giới, nồng độ CRP huyết thanh và cholesterol huyết thanh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Phạm Mạnh Hùng (2011), “Các yếu tố nguy cơ thường gặp của bệnh tim mạch”, Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam, Bệnh Viện Bạch Mai, 78 Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội. <http://vnha.org.vn/tapchi/YeuToNguyCoTimMach.indd>.
- Aldamiz-Echevarria and L. Andrade (2012), “Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease”, *Int J Mol Sci.*, vol.13(9), pp. 11288-311.
- Beltowski J. and Kedra A. (2006), “Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy”, *Pharmacol Rep*, vol.58(2), pp. 159-78.
- Braga F. L et al (2013), “Renal dysfunction and inflammatory markers in hypertensive patients seen in a university hospital”, *Arq Bras Cardiol.*, vol.100(6), pp. 538-45.
- Chen S. C et al (2013), “Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease”, *PLoS One.*, vol.8(2), pp. e55643.
- Christopher Babua et al (2015), “Cardiovascular risk factors among patients with chronic kidney disease attending a tertiary hospital in Uganda”, *Cardiovasc J Afr.*, vol.26(4), pp.177-80.
- Coşkun Kaya and Aydın ÇİFÇİ, Salih İnal (2014), “Asymmetric dimethyl arginine levels in chronic hemodialysis patients”, *Turkish Journal of Medical Sciences.* 44, pp. 606-610.
- Cooke J. P (2004), “Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker?”, *Circulation*, vol. 109(15), pp. 1813-8.
- Coombes J. S and Fassett R. G (2012), “Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review”, *Kidney Int.*, vol.81(3), pp. 233-46.
- Danilo Fliser et al (2003), “Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A cardiovascular risk factor in patients with renal disease?”, *Kidney international. Supplement*, vol.63(84), pp. 37-40.
- Deneva-Koycheva T. I. et al (2011), “Plasma asymmetric dimethylarginine levels in healthy people”, *Folia Med (Plovdiv)*, vol.53(1), pp. 28-33.
- Erdem S. Sami et al (2013), “Asymmetric dimethylarginine and homocysteine levels in dialysis patients”, *European Journal of General Medicine.*, vol.10(2), pp. 90-95.
- Fliser D et al (2005), “Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study”, *J Am Soc Nephrol.*, vol.16(8), pp. 2456-61.
- Fujii H et al (2014), “Renin-Angiotensin system inhibitors reduce serum asymmetric dimethylarginine levels and oxidative stress in normotensive patients with chronic kidney disease”, *Nephron Extra.*, vol.4(1), pp. 18-25.
- Henry R. Black (1992), “Cardiovascular Risk Factors”, *Heart book*, Yale University School of Medicine, New York, pp. 32-36.
- Immundiagnostik AG (2014), *Oxidative Stress / Preventive medicine*, <http://www.immundiagnostik.com>.
- Jan T. Kielstein et al (2002), “Marked Increase of Asymmetric Dimethylarginine in Patients with Incipient Primary Chronic Renal Disease”, *J Am Soc Nephrol.*, vol.13, pp. 170-176.
- Jaromír Eiselta et al (2014), “Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: a one-year follow-up study”, *Kidney Blood Press Res.*, vol.39(1), pp. 50-7.
- Laszlo Wagner et al (2002), “Reduced nitric oxide synthase activity in rats with chronic renal disease due to glomerulonephritis”, *Kidney international. Supplement.*, vol.62(2), pp. 532-536.
- Lu T. M et al (2011), “Asymmetric dimethylarginine and clinical outcomes in chronic kidney disease”, *Clin J Am Soc Nephrol.*, vol.6(7), pp. 1566-72.
- Lu T. M. et al (2011), “Asymmetric dimethylarginine and clinical outcomes in chronic kidney disease”, *Clin J Am Soc Nephrol.*, vol.6(7), pp. 1566-72.
- MacAllister R. J. et al (1996), “Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure”, *Nephrol Dial Transplant*, vol.11(12), pp. 2449-52.
- P. A. McCullough et al (2011), “Cardiovascular disease in chronic kidney disease: data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)”, *Curr Diab Rep.* 11(1), pp. 47-55.
- Min Liu and Xianchi Li (2014), *Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease*, European Review, <http://www.europeanreview.org>.
- Ohno M et al (2014), “Correlation between renal function and common risk factors for chronic kidney disease in a healthy middle-aged population: a prospective observational 2-year study”, *PLoS One*, vol. 9(11), pp. e113263.
- Özgür Günebakmaz et al (2013), “TKD|Increased

- serum asymmetric dimethylarginine level is an independent predictor of contrast-induced nephropathy”, *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol.*, vol.41(7), pp. 581-588.
27. Ravani P. et al (2005), “Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach”, *J Am Soc Nephrol*, vol.16(8), pp. 2449-55.
 28. Saito A et al (2010), “Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes”, *Int J Nephrol*. 2011, pp. 957164.
 29. R. Schnabel et al (2005), “Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the Athero Gene Study”, *Circ Res*. 97(5), pp. e53-9.
 30. Schnabel R. et al (2005), “Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study”, *Circ Res*. 97(5), pp. e53-9.
 31. Schwedhelm E. et al (2009), “Asymmetric dimethylarginine reference intervals determined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry: results from the Framingham offspring cohort”, *Clin Chem*. 55(8), pp. 1539-45.
 32. Shankar A et al (2011), “Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study”, *Kidney Int.*, vol.80(11), pp. 1231-8.
 33. L. Sibal et al (2010), “The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease”, *Curr Cardiol Rev.*, vol.6(2), pp. 82-90.
 34. K. Sydow et al (2010), “Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities”, *Clin Chem*. 56(1), pp. 111-20.
 35. Teerlink T. et al (2009), “Cellular ADMA: regulation and action”, *Pharmacol Res*, vol.60(6), pp. 448-60.
 36. Thomas V. Pemeger, Michael J. Klag and Paul K. Whelton (1993), “Cause of death in patients with end-stage renal disease: death certificates vs registry reports.”, *American Journal of Public Health.*, vol.83(12), pp. 1735–1738.
 37. Tripepi G. et al (2011), “Inflammation and asymmetric dimethylarginine for predicting death and cardiovascular events in ESRD patients”, *Clin J Am Soc Nephrol*, vol.6(7), pp. 1714-21.
 38. Vallance P et al (1992), “Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure”, *Lancet*, vol.339(8793), pp. 572-5.
 39. Vassilios Raptis et al (2013), “Elevated Asymmetric Dimethylarginine is Associated With Oxidant Stress Aggravation in Patients With Early Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease”, *Kidney and Blood Pressure Research*, vol.38(1), pp. 72-82.
 40. Watarai Rika et al (2014), “Association Between Serum Levels of Carotenoids and Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels in Japanese Subjects”, *Journal of Epidemiology*, vol.24(3), pp. 250-257.
 41. World Health Organization (2006), *Global Database on Body Mass Index*, <http://apps.who.int>.
 42. Young J. M et al (2009), “Asymmetric dimethylarginine and mortality in stages 3 to 4 chronic kidney disease”, *Clin J Am Soc Nephrol.*, vol.4(6), pp. 1115-20.
 43. Zaciragic A et al (2014), “An assessment of correlation between serum asymmetric dimethylarginine and glycated haemoglobin in patients with type 2 diabetes mellitus”, *Bosn J Basic Med Sci.*, vol.14(1), pp. 21-4.
 44. Zoccali C et al (2001), “Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study”, *Lancet*, vol.358(9299), pp. 2113-7.