

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y- DƯỢC**

**HOÀNG TRỌNG ÁI QUỐC**

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

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Huế, 2017**

**ĐẠI HỌC HUẾ**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y- DƯỢC**

**HOÀNG TRỌNG ÁI QUỐC**

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

**CHUYÊN NGÀNH: NỘI THẬN TIẾT NIỆU**

**MÃ SỐ: 62.72.01.46**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**GS.TS. VÕ TAM**

**PGS.TS. HOÀNG VIỆT THẮNG**

**Huế, 2017**

## LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn đến:

Ban Giám Đốc Đại Học Huế, Ban Giám Hiệu Trường Đại Học Y Dược Huế, Ban Giám Đốc Bệnh Viện Trung Ương Huế, Ban Giám đốc Bệnh viện Đại học Y Dược Huế đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện nghiên cứu sinh tại Đại Học Huế.

Ban Sau Đại Học-Đại Học Huế; Phòng Đào tạo sau đại học Trường Đại Học Y Dược Huế; Ban Chủ nhiệm Bộ môn Nội Trường Đại Học Y Dược Huế; Ban Chủ nhiệm khoa Cấp cứu, khoa Nội Thận Tiết niệu-Cơ Xương Khớp, Khoa Ngoại Tiết niệu, Khoa Nội Tổng hợp, Khoa Ngoại Tổng hợp, Khoa Khám bệnh, khoa Sinh hóa, khoa Huyết học và khoa Chẩn đoán hình ảnh-Bệnh Viện Trung Ương Huế, đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi thực hiện luận án này.

Tôi cũng xin nói lời cảm ơn sâu sắc đến:

GS.TS. Cao Ngọc Thành, Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện luận án.

GS.TS. Võ Tam, Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế, là người trực tiếp hướng dẫn, khích lệ, tận tình chỉ bảo, dìu dắt và dành nhiều công sức giúp tôi hoàn thành luận án này.

PGS.TS. Hoàng Việt Thắng, Bộ môn nội Trường Đại học Y Dược Huế, là người trực tiếp hướng dẫn, khích lệ và chỉ bảo tôi trên con đường nghiên cứu khoa học giúp tôi hoàn thành luận án này.

GS.TS. Bùi Đức Phú, nguyên Giám đốc Bệnh viện Trung Ương Huế, đã giúp đỡ và tạo điều kiện để tôi thực hiện nghiên cứu này.

GS.TS. Huỳnh Văn Minh, nguyên Trưởng Bộ môn Nội, Phó Giám đốc Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế đã luôn quan tâm, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi để hoàn thành công tác học tập và nghiên cứu.

PGS.TS. Trần Văn Huy, Trưởng Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi để hoàn thành công tác học tập và nghiên cứu.

PGS.TS. Hoàng Bùi Bảo, Trưởng phòng Đào tạo sau đại học, luôn quan tâm, động viên, tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành luận án này.

PGS.TS. Hoàng Thị Thu Hương, nguyên Trưởng Bộ môn Sinh hóa, Trường Đại học Y Dược Huế, là người luôn quan tâm và giúp đỡ tôi hoàn thành luận án.

BSCKII. Lê Thị Phương Anh, Trưởng khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung Ương Huế, đã tận tình giúp đỡ và tạo mọi điều kiện để tôi thực hiện nghiên cứu.

GS.TS. Hoàng Khánh, nguyên Trưởng phòng Đào tạo sau đại học, Trường Đại học Y Dược Huế, là người luôn quan tâm, động viên tôi trên con đường làm công tác khoa học.

TS. Lê Văn Chi, Phó Trưởng Bộ môn Nội, đã giúp đỡ tạo điều kiện cho tôi hoàn thành luận án.

PGS.TS. Hoàng Anh Tiến, Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế, đã tận tình giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Cùng Quý Thầy giáo-Cô giáo Trường Đại Học Y Dược Huế, Quý đồng nghiệp đã tận tình động viên, giúp đỡ cho tôi để hoàn thành luận án.

Cùng thư viện trường Đại học Y Dược Huế, đã giúp đỡ nhiều tài liệu và thông tin quý giá.

Đặc biệt, tôi xin chân thành cảm ơn Quý bệnh nhân, những người đã tình nguyện cho tôi lấy mẫu nghiệm để nghiên cứu, hoàn thành luận án này.

Một phần rất quan trọng giúp cho luận án thành công là nhờ có sự giúp đỡ, động viên của đại gia đình, Mẹ, Vợ, các con, anh chị em, bà con, bạn bè và đồng nghiệp gần xa đã sẵn sàng tạo mọi điều kiện thuận lợi, dành cho tôi sự ủng hộ nhiệt tình; giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Tôi xin gửi đến tất cả mọi người với lòng biết ơn vô hạn.

Huế ngày....tháng.... năm 2017

**Hoàng Trọng Ái Quốc**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

*Tác giả luận án*

**Hoàng Trọng Ái Quốc**

## BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

ADMA ( <i>Asymmetric Dimethylarginine</i> )	: Arginine có 2 nhóm methyl không đối xứng
ATP III ( <i>Adult Treatment Panel III</i> )	: Phân loại rối loạn lipid máu ở người lớn lần thứ III
BMI ( <i>Body mass index</i> )	: Chỉ số khối cơ thể
CKD-EPI ( <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> )	: Hợp tác dịch tễ bệnh thận mạn
cGMP ( <i>Cyclic guanosine monophosphate</i> )	: Guanosine đơn phosphate vòng
CRP ( <i>C reactive protein</i> )	: Protein phản ứng C
C-TP	: Cholesterol toàn phần
DDAH ( <i>Dimethylarginine dimethylaminohydrolase</i> )	: Dimethylarginine dimethylaminohydrolase
ĐDMD	: Điện di mao dẫn
ĐKQP	: Đo khối quang phổ
ĐTĐ	: Đái tháo đường
ELISA ( <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> )	: Thử nghiệm hấp thụ miễn dịch gắn enzyme
HATB	: Huyết áp trung bình
HATT	: Huyết áp tâm thu
HATTr	: Huyết áp tâm trương
Hb ( <i>Hemoglobin</i> )	: Hemoglobin
Hct ( <i>Hematocrite</i> )	: Hematocrite
Hcy ( <i>Homocysteine</i> )	: Homocystein

HDL-C ( <i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i> )	: Cholesterol của lipoprotein có tỉ trọng cao
HR ( <i>Hazard ratio</i> )	: Tỉ suất nguy cơ
hs-CRP ( <i>High sensitive C reactive protein</i> )	: Protein phản ứng C độ nhạy cao
KDIGO ( <i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i> )	: Hội đồng cải thiện toàn cầu về bệnh thận
LDL-C ( <i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i> )	: Cholesterol của lipoprotein có tỉ trọng thấp
L-NMMA ( <i>N<sup>G</sup>-monomethylarginine</i> )	: Arginine có 1 nhóm methyl
MLCT	: Mức lọc cầu thận
NKF ( <i>National Kidney Foundation</i> )	: Hội Thận Quốc Gia Hoa Kỳ
NO ( <i>Nitric oxide</i> )	: Nitric oxide
NOS ( <i>Nitric oxide synthase</i> )	: Enzyme tổng hợp nitric oxide
OR ( <i>Odds ratio</i> )	: Tỷ suất chênh
PRMTs ( <i>Protein arginine N-methyltransferases</i> )	: Enzyme vận chuyển nhóm methyl đến protein arginine
RR ( <i>Relative risk</i> )	: Nguy cơ tương đối
SDMA ( <i>Symmetric Dimethylarginine</i> )	: Arginine có 2 nhóm methyl đối xứng
SKCLHNC	: Sắc ký lỏng hiệu năng cao
SKCLHNC-ĐKQP	: Sắc ký lỏng hiệu năng cao-Đo khối quang phổ
TG ( <i>Triglyceride</i> )	: Triglyceride
THA	: Tăng huyết áp
YTNCTM	: Yếu tố nguy cơ tim mạch

## MỤC LỤC

*Trang phụ bì*

*Lời cảm ơn*

*Lời cam đoan*

*Bảng chữ viết tắt*

*Mục lục*

*Danh mục các bảng, biểu đồ và sơ đồ*

*Trang*

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
1. Tính cấp thiết của đề tài .....	1
2. Mục tiêu nghiên cứu .....	2
3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của luận án .....	3
4. Đóng góp của đề tài .....	3
<b>Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>4</b>
1.1. Tổng quan về bệnh thận mạn .....	4
1.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh thận mạn .....	10
1.3. Tổng quan về ADMA .....	27
1.4. Vai trò của ADMA trong bệnh thận mạn .....	35
1.5. Tình hình nghiên cứu ADMA ở bệnh thận mạn .....	39
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>43</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	43
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	48
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu .....	63
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>64</b>
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu .....	64
3.2. Nồng độ ADMA huyết tương .....	74
3.3. Liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh thận mạn .....	77



<b>Chương 4. BÀN LUẬN</b> .....	<b>91</b>
4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu .....	91
4.2. Nồng độ ADMA của đối tượng nghiên cứu .....	99
<b>KẾT LUẬN</b> .....	<b>128</b>
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	<b>130</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

*Trang*

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn của bệnh thận mạn .....	4
Bảng 1.2. Phân chia giai đoạn bệnh thận mạn theo MLCT- NKF 2012.....	5
Bảng 1.3. Các chỉ điểm sinh học theo sinh bệnh học của thận .....	9
Bảng 1.4. Các YTNCTM truyền thống.....	11
Bảng 1.5. Các YTNCTM của bệnh thận mạn.....	13
Bảng 1.6. Các yếu tố có thể gây THA ở bệnh thận mạn.....	17
Bảng 1.7. Phân loại thừa cân và béo phì theo BMI, vòng bụng và nguy cơ bệnh lý liên quan ở người Châu Á .....	20
Bảng 2.1. Các giai đoạn của bệnh thận mạn .....	48
Bảng 2.2. Phân loại BMI áp dụng cho người Châu Á .....	50
Bảng 2.3. Phân mức HA .....	51
Bảng 2.4. Phân loại mức độ thiếu máu dựa trên nồng độ hemoglobin máu.....	52
Bảng 2.5. Giá trị tham chiếu của creatinine máu .....	53
Bảng 2.6. Nguy cơ bệnh tim mạch theo nồng độ hs-CRP .....	54
Bảng 2.7. Phân loại ATPIII về nồng độ cholesterol toàn phần.....	55
Bảng 2.8. Phân loại ATPIII về nồng độ HDL-C huyết thanh.....	56
Bảng 2.9. Phân loại ATP III về nồng độ LDL-C huyết thanh .....	56
Bảng 2.10. Chuẩn bị tiến hành thử nghiệm ELISA đo nồng độ ADMA.....	58
Bảng 2.11. Tiến hành thử nghiệm đo nồng độ ADMA.....	59
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu.....	65
Bảng 3.2. Đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu .....	65
Bảng 3.3. Đặc điểm BMI của đối tượng nghiên cứu .....	66
Bảng 3.4. Đặc điểm BMI của nhóm nghiên cứu theo giai đoạn bệnh thận mạn.....	66
Bảng 3.5. Chỉ số huyết học của đối tượng nghiên cứu .....	67
Bảng 3.6. Chỉ số huyết học của đối tượng nghiên cứu theo giai đoạn bệnh thận .....	68
Bảng 3.7. Chỉ số sinh hóa máu của đối tượng nghiên cứu.....	69
Bảng 3.8. Các chỉ số sinh hóa máu theo giai đoạn bệnh thận mạn .....	70

Bảng 3.9. Đặc điểm huyết áp của các đối tượng nghiên cứu.....	71
Bảng 3.10. So sánh huyết áp của các giai đoạn bệnh thận mạn.....	72
Bảng 3.11. Tỷ lệ tăng huyết áp ở bệnh thận mạn.....	73
Bảng 3.12. Nồng độ ADMA huyết tương ở đối tượng nghiên cứu .....	74
Bảng 3.13. Tỷ lệ tăng nồng độ ADMA huyết tương ở đối tượng nghiên cứu .....	74
Bảng 3.14. Nồng độ ADMA của nhóm bệnh có MLCT<30/ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> , MLCT≥30/ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> , MLCT≥60/ml/ph/1,73m <sup>2</sup> , MLCT<60/ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> và MLCT<90/ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> . .....	75
Bảng 3.15. Nồng độ ADMA huyết tương theo giai đoạn bệnh thận mạn .....	76
Bảng 3.16. Tăng nồng độ ADMA huyết tương theo giai đoạn bệnh thận mạn .....	76
Bảng 3.17. Nồng độ ADMA huyết tương của đối tượng nghiên cứu theo giới.....	77
Bảng 3.18. Liên quan giữa nồng độ ADMA và tuổi.....	77
Bảng 3.19. Nồng độ ADMA huyết tương theo 10 năm tuổi.....	78
Bảng 3.20. Tỷ lệ tăng nồng độ ADMA theo tuổi 65.....	79
Bảng 3.21. Nồng độ ADMA huyết tương theo BMI .....	79
Bảng 3.22. Tăng nồng độ ADMA theo phân loại nguy cơ của BMI.....	80
Bảng 3.23. ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn có THA và không THA.....	81
Bảng 3.24. Tăng nồng độ ADMA theo nhóm THA.....	82
Bảng 3.25. Tương quan hồi quy giữa nồng độ ADMA huyết tương với huyết áp ở bệnh thận mạn .....	82
Bảng 3.26. Nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn có thiếu máu và không thiếu máu.....	83
Bảng 3.27. Tăng ADMA và tình trạng thiếu máu ở bệnh thận mạn .....	83
Bảng 3.28. Nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn theo phân loại thiếu máu.....	84
Bảng 3.29. Tương quan hồi quy giữa nồng độ ADMA huyết tương với chỉ số bạch cầu, hồng cầu, hemoglobin và hematocrit.....	84
Bảng 3.30. Nồng độ ADMA huyết tương theo nguy cơ tim mạch của hs-CRP.....	86
Bảng 3.31. Liên quan giữa ADMA huyết tương và các chỉ số sinh hóa .....	86
Bảng 3.32. Tương quan hồi quy giữa nồng độ ADMA với chỉ số chức năng thận.....	87
Bảng 3.33. Hồi quy đa biến giữa ADMAx1000 với BMI, creatinine và MLCT .....	89
Bảng 3.34. Hồi quy ADMA, tuổi, HATB, BMI, creatinine, Hb và TG với MLCT ...	89

Bảng 3.35. Hồi quy logistic giữa tăng ADMA với BMI, THA, MLCT giảm, hs-CRP và thiếu máu .....	90
Bảng 4.1. So sánh nồng độ ADMA huyết tương với một số nghiên cứu .....	100
Bảng 4.2. Nồng độ ADMA theo giai đoạn bệnh thận.....	104

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

*Trang*

Biểu đồ 1.1. Sự tương tác giữa thận và tim trong bệnh thận mạn.....	12
Biểu đồ 1.2. Biến đổi của mô tim theo tuổi .....	14
Biểu đồ 1.3. Ngưỡng và độ dốc HA khác nhau giữa bệnh thận mạn không biến chứng (xơ hóa thận) và bệnh thận mạn ĐTĐ hoặc không do ĐTĐ.....	16
Biểu đồ 1.4. Hệ thống renin-angiotensin-aldosterol trong bệnh tim mạch, bệnh thận mạn và ĐTĐ .....	19
Biểu đồ 1.5. Giả thiết về mối liên quan giữa béo phì-bệnh thận mạn.....	22
Biểu đồ 1.6. So sánh CRP với một số yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch .....	23
Biểu đồ 1.7. Liên quan giữa tỷ creatinine/albumin niệu và MLCT với nguy cơ tử vong do tim mạch.....	24
Biểu đồ 1.8. Nguy cơ tử vong gia tăng cùng với thiếu máu .....	25
Biểu đồ 1.9. Mô hình cấu trúc của amino axit L-arginine; L-NMMA, SDMA và ADMA.....	28
Biểu đồ 1.10. Tổng hợp và chuyển hóa của ADMA.....	30
Biểu đồ 1.11. Các con đường chuyển hóa của arginine.....	31
Biểu đồ 1.12. Vai trò của ADMA trong sự tổng hợp NO.....	32
Biểu đồ 1.13. Các định dạng thử nghiệm ELISA phổ biến .....	34
Biểu đồ 1.14. Tổng hợp NO trong nội mạc mạch máu và sự khuếch tán vào tế bào cơ trơn, dẫn đến tăng tổng hợp GMP vòng.....	35
Biểu đồ 1.15. Cơ chế giảm sản xuất NO do tăng nồng độ ADMA ở thận.....	37
Biểu đồ 3.1. Số lượng các nhóm đối tượng nghiên cứu theo giới .....	64
Biểu đồ 3.2. Tương quan hồi quy tuyến tính giữa nồng độ ADMA và BMI.....	81
Biểu đồ 3.3. Tương quan hồi quy giữa nồng độ ADMA huyết tương với Hb.....	85
Biểu đồ 3.4. Đường cong liên quan giữa nồng độ ADMA với thiếu máu.....	85
Biểu đồ 3.5. Đường cong dự báo sự giảm MLCT bởi nồng độ ADMA huyết tương .....	88
Biểu đồ 3.6. Đường cong giữa tăng nồng độ ADMA huyết tương và MLCT.....	88

## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

*Trang*

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu .....	49
--	----

## ĐẶT VẤN ĐỀ

### 1. Tính cấp thiết của đề tài

Ngày nay, bệnh thận mạn được xem là một vấn đề của sức khỏe cộng đồng. Số lượng người mắc bệnh thận mạn ngày càng gia tăng trên phạm vi toàn cầu. Tình trạng này đặt ra nhiều vấn đề cho chăm sóc y tế cũng như tiêu tốn nhiều nguồn lực của mỗi quốc gia.

Ở Hoa Kỳ, thống kê vào năm 2014 ở người từ 20 tuổi trở lên cho thấy bệnh thận mạn là bệnh lý phổ biến hơn cả đái tháo đường. Ước tính có 13,6% người lớn bị bệnh thận mạn so với 12,3% bị đái tháo đường. Chi phí y tế hàng năm cho các bệnh nhân bệnh thận mạn đơn thuần là 12463000 đô-la [166]. Ở Ấn Độ, mỗi năm có thêm khoảng 220000-270000 bệnh nhân cần được điều trị thay thế thận suy. Tỷ lệ bệnh nhân cần lọc máu mỗi năm tăng 10%-20%. Các bệnh nhân này thường phải tự chi trả. Đây là một gánh nặng quá sức đối với họ [78]. Ở Việt Nam, mặc dù chưa có thống kê đầy đủ nhưng một số nghiên cứu cho thấy bệnh thận mạn chiếm một tỷ lệ đáng kể từ 1%-4% [18],[ 165].

Bệnh nhân bệnh thận mạn có nguy cơ cao bị bệnh tim mạch do các nguyên nhân sau: (1) Bệnh thận mạn đi kèm với nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống và không truyền thống; (2) Bệnh thận mạn là một yếu tố nguy cơ tim mạch; (3) Nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch cũng là yếu tố nguy cơ cho sự tiến triển của bệnh thận; (4) Sự hiện diện của bệnh tim mạch có thể là một yếu tố nguy cơ của bệnh thận mạn. Như vậy, tác động qua lại giữa bệnh thận mạn và bệnh tim mạch đã tham gia vào cơ chế sinh bệnh học lẫn nhau dẫn đến vòng luẩn quẩn của mỗi bệnh và tử vong sớm [71],[ 104].

Ở bệnh thận mạn thường có sự gia tăng nồng độ của asymmetric dimethylarginine. Đây là chất có hoạt động sinh học thông qua việc ức chế và điều hòa tổng hợp nitric oxide. Nitric oxide có một vai trò quan trọng trong hoạt động của các tế bào nội mạc mạch máu. Vì vậy, asymmetric

dimethylarginine được xem là chất trung gian hoạt hóa cho sự rối loạn chức năng nội mạc. Nồng độ asymmetric dimethylarginine tăng dẫn đến gia tăng nguy cơ và tử vong do bệnh tim mạch ở quần thể nói chung cũng như ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Do đó, tăng asymmetric dimethylarginine là một yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng của bệnh thận mạn.

Hiện tại, ở nước ngoài đã có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của sự gia tăng nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương đối với rối loạn nội mạc và tổn thương mạch máu ở các tình huống khác nhau ở bệnh thận mạn, tiền sản giật, đái tháo đường, đột quy, bệnh mạch máu ngoại biên và bệnh mạch vành [43],[ 46]. Mối liên quan giữa nồng độ chất này với các yếu tố nguy cơ tim mạch đã được công bố bước đầu giúp cho việc thực hiện các liệu trình điều trị nhằm cải thiện tiên lượng của bệnh thận mạn. Tuy nhiên, vẫn chưa có khuyến cáo về xét nghiệm thường qui asymmetric dimethylarginine do chưa thiết lập được một khoảng tham khảo nồng độ cũng như cần có nhiều nghiên cứu hơn trước khi đưa ra khuyến cáo.

Ở Việt Nam cho đến nay chưa có nghiên cứu nào về vai trò của asymmetric dimethylarginine ở bệnh thận mạn. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “*Nghiên cứu nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương và liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn*”.

## **2. Mục tiêu nghiên cứu**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi có hai mục tiêu như sau:

*Mục tiêu 1:* Xác định nồng độ và tỷ lệ tăng nồng độ của asymmetric dimethylarginine huyết tương ở các bệnh nhân bệnh thận mạn chưa điều trị thay thế thận.

*Mục tiêu 2:* Khảo sát mối liên quan và tương quan giữa nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương với các yếu tố tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể, huyết áp, nồng độ cholesterol huyết thanh, nồng độ protein phản ứng C độ nhạy cao huyết thanh, nồng độ hemoglobin máu, hematocrit, nồng



độ creatinine và ure huyết thanh, mức lọc cầu thận ở các giai đoạn khác nhau của bệnh thận mạn chưa điều trị thay thế thận.

### **3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của luận án**

- *Ý nghĩa khoa học:* Qua nghiên cứu nồng độ của asymmetric dimethylarginine huyết tương ở bệnh thận mạn giúp ta biết được sự khác biệt về nồng độ chất này ở các giai đoạn tiến triển của bệnh. Nghiên cứu cũng cho biết mối liên quan giữa asymmetric dimethylarginine huyết tương và một số yếu tố nguy cơ tim mạch. Từ đó, chúng ta biết được vai trò của asymmetric dimethylarginine đối với sự hình thành, tiến triển của bệnh thận mạn cũng như sự phát triển của bệnh tim mạch ở các bệnh nhân này.

- *Ý nghĩa thực tiễn:*

+ Biết được nồng độ của asymmetric dimethylarginine huyết tương ở bệnh thận mạn, mối liên hệ của nồng độ chất này với các yếu tố nguy cơ tim mạch giúp ta tiên lượng sự tiến triển của bệnh thận cũng như dự báo sự xuất hiện của bệnh tim mạch; từ đó giúp cho chúng ta xây dựng phác đồ điều trị sớm, ngăn chặn và thay đổi quá trình tiến triển của bệnh thận.

+ Nghiên cứu về sự biến đổi nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương ở bệnh thận mạn giúp cho các nhà lâm sàng sử dụng như một chỉ số theo dõi hiệu quả của các phác đồ điều trị làm chậm quá trình suy giảm chức năng thận và hạn chế sự xuất hiện của bệnh tim mạch trên các bệnh nhân này.

### **4. Đóng góp của đề tài**

Đây là luận án đầu tiên nghiên cứu nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương ở bệnh thận mạn tại Việt Nam.

Nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương tăng cao có ý nghĩa thống kê trong nhóm bệnh thận mạn ở các giai đoạn sau phản ánh sự rối loạn chức năng nội mạc nặng nề cũng như nguy cơ tim mạch gia tăng ở các đối tượng này.

## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. TỔNG QUAN VỀ BỆNH THẬN MẠN

##### 1.1.1. Định nghĩa bệnh thận mạn

Hội Thận Quốc Gia Hoa Kỳ (National Kidney Foundation- NKF) đưa ra định nghĩa về bệnh thận mạn từ năm 2002. Định nghĩa này được cập nhật nhiều lần, gần đây nhất là hướng dẫn của Hội Đồng Cải Thiện Kết Quả Toàn Cầu Về Bệnh Thận (Kidney Disease Improving Global Outcome- KDIGO) năm 2012 như sau:

Bệnh thận mạn là tình trạng tổn thương thận về mặt cấu trúc hoặc chức năng, biểu hiện bởi sự hiện diện của albumin niệu, hoặc các bất thường về hình ảnh học hoặc suy giảm chức năng thận được xác định thông qua mức lọc cầu thận (MLCT) <60 ml/phút/ 1,73 m<sup>2</sup> tồn tại trên 3 tháng (Bảng 1.1) [111],[112].

**Bảng 1.1. Tiêu chuẩn của bệnh thận mạn**  
(có ít nhất 1 tiêu chuẩn kéo dài trên 3 tháng) [112]

<b><i>Dấu ấn tổn thương thận (≥1 dấu ấn)</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Albumin niệu (albumin niệu ≥30 mg/24 giờ; tỷ albumin/creatinine ≥30 mg/g (hoặc ≥3 mg/mmol)</li> <li>- Bất thường tổng phân tích nước tiểu</li> <li>- Rối loạn điện giải hoặc các bất thường khác do bệnh lí ống thận.</li> <li>- Bất thường phát hiện bằng mô học.</li> <li>- Bất thường về cấu trúc phát hiện bằng hình ảnh học.</li> </ul>
<b><i>Mức lọc cầu thận</i></b>	< 60 ml/phút/1,73 m <sup>2</sup>

### 1.1.2. Phân chia giai đoạn bệnh thận mạn

Theo hướng dẫn của NKF 2012 thì bệnh thận mạn có thể được chia làm các giai đoạn như sau (Bảng 1.2) [112].

**Bảng 1.2. Phân chia giai đoạn bệnh thận mạn theo MLCT- NKF 2012 [112]**

Giai đoạn	MLCT (ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> )	Mô tả
G1	≥90	Bình thường hoặc cao
G2	60-89	Giảm nhẹ
G3a	45-59	Giảm nhẹ-trung bình
G3b	30-44	Giảm trung bình-nặng
G4	15-29	Giảm nặng
G5	<15	Suy thận

Về cơ bản, phân độ giai đoạn bệnh thận mạn dựa vào MLCT của NKF-KDIGO 2012 gần giống với NKF 2002. Chỉ riêng giai đoạn 3 tách thành 3a và 3b [90],[ 100].

Có nhiều công thức được dùng để ước tính MLCT. Phổ biến nhất là dựa vào nồng độ creatinine huyết thanh. Tuy nhiên, NKF khuyến cáo dùng công thức Hợp tác dịch tễ bệnh thận mạn (CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2009) vì công thức này cho kết quả chính xác hơn. Đặc biệt khi MLCT thật >60 mL/ph/1,73m<sup>2</sup> [112].

*Công thức CKD-EPI được viết như sau [112]:*

$$\text{MLCT (ml/ph/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{sCr/k}, 1)^a \times \max(\text{sCr/k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi}}$$

Nếu là nữ: **x 1,018**

Nếu là người da màu: **x 1,159**

Trong đó:

*sCr*: nồng độ creatinine huyết thanh (mg/dl)

*k*: nữ = 0,7; nam = 0,9

$\alpha$ : nữ = -0,329; nam = -0,411

*min*: số nhỏ nhất của sCr/k hoặc 1

*max*: số lớn nhất của sCr/k hoặc 1

### 1.1.3. Dịch tễ của bệnh thận mạn

Tỷ lệ dân số mắc bệnh thận mạn thay đổi khác nhau theo từng quốc gia. Theo thống kê, ở Mỹ có 13,6% người lớn trên 20 tuổi bị bệnh thận mạn, nhiều hơn số người mắc đái tháo đường (ĐTĐ). Tỷ lệ lưu hành tăng cao nhất ở giai đoạn 3 với tốc độ tăng 4,5%-6,0% mỗi 3 năm [166]. Ở Thụy Sĩ, tỷ lệ bệnh thận mạn ở người từ 18 tuổi là 8,1% (trên 60 tuổi chiếm 48,8%). Ở Úc, tỷ lệ này là 11,2% ở người từ 25 tuổi. Ở Trung Quốc có 2,5% người 35-74 tuổi có bệnh thận mạn. Nhật Bản có 10,3% người từ 40 tuổi mắc bệnh thận mạn. Thái Lan có 6,8% người từ 35-55 tuổi và Singapore có 6,6% người từ 43- 86 tuổi mắc bệnh thận mạn [180]. Ở Việt nam, các báo cáo cho biết con số dao động từ 1%-4% [18],[ 165].

Ở Châu Á, mức độ lưu hành của bệnh thận mạn đang tăng vì sự phát triển của ĐTĐ và hội chứng chuyển hóa. Tỷ lệ mới mắc của bệnh thận mạn ở Đài Loan được xem là cao nhất thế giới; tiếp theo là Nhật Bản. Một số khu vực cũng được ghi nhận có tỷ lệ gia tăng nhanh như ở Thượng Hải và Thái Lan. Rất ít quốc gia ở Châu Á có sự thống kê một cách hệ thống về bệnh thận mạn giai đoạn cuối do có sự khác biệt về chính sách [164].

### 1.1.4. Nguyên nhân và nguy cơ của bệnh thận mạn

#### 1.1.4.1. Nguyên nhân

Bệnh thận mạn có nhiều nguyên nhân [12],[ 18]. Các nguyên nhân chủ yếu lại khác nhau tùy theo từng khu vực. Ở các nước Âu Mỹ, nguyên nhân hàng đầu của bệnh thận mạn là ĐTĐ và tăng huyết áp (THA) [79],[ 170]. Ở các nước Châu Á cũng như vùng hạ Sahara Châu Phi, các nguyên nhân chủ yếu là viêm cầu thận và nhóm nguyên nhân không được biết. Ở các nước như Trung Quốc, Indonesia và Malaysia, nguyên nhân hàng đầu vẫn là viêm cầu

thận trong lúc ở Nhật, Úc và Ấn Độ thì đây không còn là nguyên nhân nổi bật nữa [165]. Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của tác giả Võ Tam và một số tác giả khác thì nguyên nhân hàng đầu là viêm thận-bể thận mạn và viêm cầu thận mạn [10],[ 18].

Có thể liệt kê các nguyên nhân như sau:

- Bệnh cầu thận nguyên phát: viêm cầu thận khu trú từng ổ, từng đoạn; viêm cầu thận màng tăng sinh lan tỏa; bệnh cầu thận IgA; viêm cầu thận màng...

- Bệnh cầu thận thứ phát: bệnh thận ĐTD, bệnh thận dạng bột, viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn, bệnh cầu thận do HIV, bệnh mạch thận collagen, bệnh thận tế bào hình liềm, viêm cầu thận màng tăng sinh lan tỏa do HIV, bệnh hệ thống tự miễn...

- Viêm ống thận kẽ: do thuốc, do dị ứng, do ngộ độc kim loại nặng...

- Bệnh thận do di truyền: bệnh thận đa nang, bệnh nang tủy, hội chứng Alport...

- Bệnh thận do tắc nghẽn: bệnh tiền liệt tuyến, sỏi thận, xơ hóa sau phúc mạc hoặc u sau phúc mạc, bầm sinh...

- Bệnh tim mạch: THA, xơ hóa mạch thận, hẹp mạch thận-giảm khối lượng thận.

- Ở Hoa Kỳ, gần 45% các bệnh thận mạn mới mắc có sự tham gia của ĐTD và 20% do THA [170].

#### *1.4.4.2. Nguy cơ của bệnh thận mạn*

Có nhiều yếu tố nguy cơ cho bệnh thận mạn [91]:

- Tiền sử tăng huyết áp, tăng lipid máu, béo phì.

- Chủng tộc: người gốc Phi và Nam Á.

- Tiền sử bệnh thận.

- Tiền sử bệnh tự miễn.

#### **1.1.5. Chẩn đoán bệnh thận mạn**

Chẩn đoán xác định bệnh thận mạn dựa vào tiêu chuẩn của NKF 2012 (NKF/KDIGO-2012). Để chẩn đoán cần có 2 yếu tố: Thứ nhất, chẩn đoán

bệnh nhân có tổn thương thận. Thứ hai, chẩn đoán tính chất mạn tính của tổn thương thận [12],[ 30],[ 112].

Chẩn đoán bệnh nhân có tổn thương thận dựa vào:

+ Nồng độ ure, creatinine trong máu tăng.

+ MLCT giảm dưới 60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>.

- Chẩn đoán tính chất mạn tính của tổn thương thận:

+ Thời gian tăng ure máu trên 3 tháng. Khi không xác định được thời gian trước đó 3 tháng bệnh nhân đã có tăng ure máu hay chưa, có thể dựa vào hiện tại bệnh nhân có tăng ure máu cộng với lâm sàng có hội chứng tăng ure máu trên 3 tháng.

+ Thời gian có MLCT dưới 60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> kéo dài trên 3 tháng.

+ Cấu trúc bất thường của thận trên các xét nghiệm hình ảnh (siêu âm, chụp cắt lớp, chụp cộng hưởng từ, chụp mạch) cho thấy thận ứ nước, thận đa nang, loạn sản thận, sẹo ở vỏ thận do nhồi máu hoặc viêm thận-bể thận, hẹp động mạch thận. Kích thước thận giảm đều hoặc không đều cả hai bên, nhu mô thận tăng âm khó phân biệt ranh giới giữa nhu mô thận và đài bể thận hoặc đo trên siêu âm thấy chiều dài thận <10 cm, đo trên X-quang chiều dài thận <3 đốt sống.

+ Trụ nước tiểu to (2/3 số trụ ở nước tiểu bệnh nhân có đường kính lớn hơn hai lần đường kính của một bạch cầu đa nhân trung tính).

+ Tiêu chuẩn về sinh học: Có 2 bất thường hướng đến tổn thương mạn tính là thiếu máu với hồng cầu bình thường, không biến dạng và hạ canxi máu.

Có thể chẩn đoán được bệnh thận mạn khi bệnh nhân có tổn thương thận cộng với ít nhất một trong các chỉ tiêu về tính chất mạn tính của suy thận.

### **1.1.6. Các chỉ điểm sinh học trong bệnh thận mạn**

Phân loại bệnh thận mạn theo KDIGO và ước tính MLCT thường quy đã giúp phát hiện sớm bệnh thận mạn. Bên cạnh đó, có nhiều nghiên cứu về các chỉ điểm sinh học giúp cho chẩn đoán và tiên lượng của bệnh. Robert

G. Fassett và các cộng sự đã tổng hợp các chất được xem là chỉ điểm sinh học trong bệnh thận mạn như sau:

**Bảng 1.3.** Các chỉ điểm sinh học theo sinh bệnh học của thận [63]

Chỉ điểm sinh học		Chỉ điểm sinh học	
<b>Tổn thương cầu thận</b>	Podocin	<b>Chức năng thận</b>	Cystatin C
	Nephrin		Protein dạng vết $\beta$
	Podocalyxin	<b>Tổn thương ống thận kẽ</b>	NGAL
<b>Sress oxy hóa</b>	Ox-LDL		KIM-1
	AOPP		NAG
	TBARS	L-FAB	
	F2-isoprostanes	<b>Viêm</b>	CRP và hs-CRP
	MDA		PTX3
	Thiols làm giảm protein		sTNFrII
	TAS		IL-18
	Protein carbonyls		Tenascin
	AGE	TIMP-1	
	Urinary 8-hydroxydeoxy guanosine 4-hydroxy-nonenal	<b>Rối loạn nội mạc</b>	ADMA
Các hoạt động của enzyme chống oxy hóa	<b>Rối loạn chức năng tim mạch</b>		ANP
GGT		BNP và NT-proBNP	
<b>Các rối loạn chuyển hóa</b>		Adiponectin	cTnT
	FGF-23	Adrenomedullin	
	ApoA-IV	<b>Xơ hóa</b>	TGF- $\beta$ 1

ADMA: asymmetric dimethylarginine, AGE: advanced glycation end product; ANP: atrial natriuretic peptide; AOPP: advanced oxidation protein products; ApoA-IV: apolipoprotein A-IV; BNP: brain natriuretic peptide; CRP: C-reactive protein; cTnT: cardiac troponin T; FGF-23: fibroblast growth factor-23; GGT: g-glutamyltransferase; hs-CRP: high-sensitivity-CRP; IL-18: interleukin-18; KIM-1: kidney injury molecule-1; L-FABP: liver-type fatty acid-binding protein; MDA: malondialdehyde; NAG: N-acetyl-b-O-glucosaminidase; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NT-proBNP: N-terminal brain natriuretic peptide; Ox-LDL: oxidized low-density lipoproteins; PTX3: pentraxin 3; sTNFrII: soluble tumor necrosis factor receptor II; TAS: total antioxidant status; TBARS: thiobarbituric acid reactive substances; TGF- $\beta$ 1: transforming growth factor- $\beta$ 1; TIMP-1: tissue inhibitor of metalloproteinases-1.

### 1.1.7. Tiến triển của bệnh thận mạn

Bệnh thận mạn có diễn tiến suy giảm chức năng thận chậm và không hồi phục đến giai đoạn cuối trong nhiều năm. Ở người bình thường sau 30-40 tuổi, mỗi năm MLCT giảm trung bình theo sinh lý 1ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> [30].

Theo hướng dẫn NKF-KDIGO 2012, việc đánh giá bệnh thận mạn tiến triển dựa vào một trong các yếu tố sau:

- MLCT được gọi là giảm khi có sự sụt giảm MLCT trong bảng phân loại như từ G1 sang G2, G3a, G3b, G4 và G5, kèm hoặc không kèm giảm 25% giá trị MLCT nên.

- Bệnh thận mạn được gọi là tiến triển nhanh khi mỗi năm MLCT giảm hơn  $5\text{ml/ph}/1,73\text{ m}^2$  và khẳng định tiến triển qua sự gia tăng của creatinine huyết thanh theo thời gian [6].

## **1.2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH THẬN MẠN**

### **1.2.1. Khái niệm về yếu tố nguy cơ tim mạch**

Theo Hội Tim Mạch Học Quốc Gia Việt Nam, yếu tố nguy cơ tim mạch (YTNCTM) là yếu tố liên quan với sự gia tăng khả năng bị mắc bệnh tim mạch [5].

Nghiên cứu Framingham được thực hiện đầu tiên năm 1948 đã phát hiện có nhiều yếu tố tham gia vào sự phát triển của xơ vữa động mạch (XVĐM). Danh sách các yếu tố này ngày nay gọi là các YTNCTM truyền thống (Bảng 1.4). Từ các thông tin của nghiên cứu Framingham, đã có các nghiên cứu khác tiếp tục thực hiện giúp cho chúng ta ngày càng hiểu biết hơn về nguyên nhân của XVĐM [42].

Theo Tổ Chức Y Tế Thế Giới, hiện nay có trên 300 YTNCTM liên quan tới bệnh mạch vành và đột quy. Các YTNCTM này dựa trên 3 tiêu chí:

- (1) Có tỷ lệ lưu hành cao trong quần thể.
- (2) Có ảnh hưởng độc lập lên nguy cơ bệnh mạch vành và đột quy.
- (3) Việc điều trị hay kiểm soát các yếu tố nguy cơ này làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch.



**Bảng 1.4. Các YTNCTM truyền thống [5]**

<b>Yếu tố nguy cơ không thể thay đổi được</b>	<b>Yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được</b>	<b>Một số yếu tố nguy cơ có thể</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuổi</li> <li>- Giới</li> <li>- Di truyền (gia đình có người bị bệnh tim mạch khá sớm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- THA</li> <li>- Rối loạn lipid máu</li> <li>- Hút thuốc lá</li> <li>- Thừa cân, béo phì</li> <li>- Giảm dung nạp đường/ĐTĐ</li> <li>- Lười vận động</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Căng thẳng.</li> <li>- Tăng đông máu.</li> <li>- Rối loạn các thành phần Apo Protein máu.</li> <li>- Uống rượu quá mức.</li> <li>- Hói sớm và nhiều đỉnh đầu ở nam.</li> <li>- Mãn kinh sớm ở nữ.</li> <li>- Chủng tộc...</li> </ul>

Khi một người mang một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ 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 nguy cơ bị bệnh tăng theo cấp số nhân. Ngược lại, một người không có một YTNCTM nào đó hoặc thậm chí không có bất kỳ YTNCTM nào như được biết thì cũng không bảo đảm rằng người đó được bảo vệ khỏi các bệnh tim mạch [5],[42].

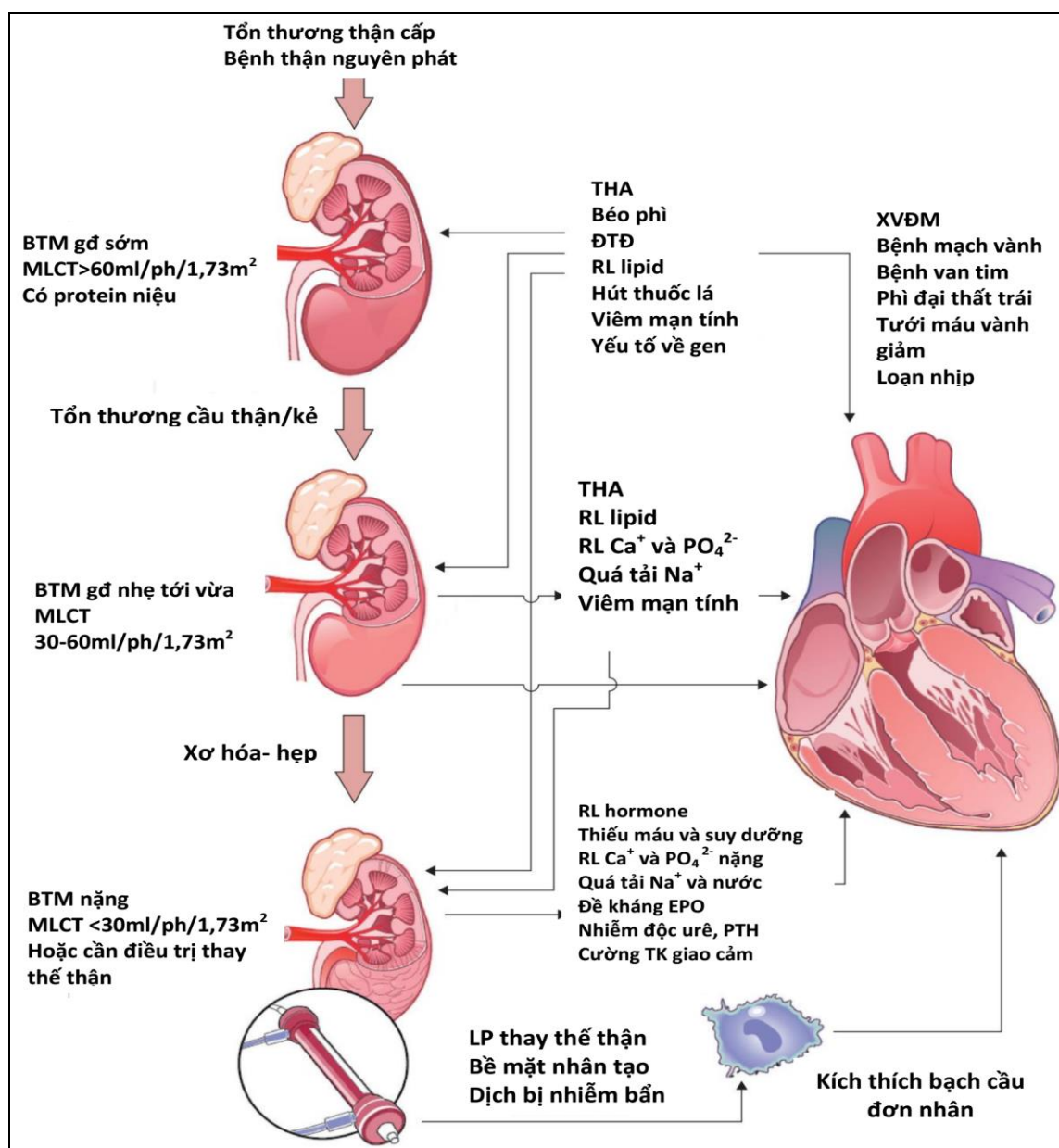
Có những yếu tố nguy cơ chỉ liên quan tới bệnh tim mạch trong một số tình huống nào đó gọi là YTNCTM không truyền thống [5],[ 37].

Ở Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quang và cộng sự trên 2130 người cho thấy tỷ lệ có ít nhất 2/4 yếu tố nguy cơ chuyển hóa (THA, ĐTĐ, rối loạn lipid máu, béo phì) là 28% ở nữ và 32% ở nam; có ít nhất 2/5 yếu tố nguy cơ hành vi (hút thuốc lá, uống rượu quá mức, chế độ ăn uống không hợp lý, hạn chế hoạt động thể lực và căng thẳng tinh thần) là 27% ở nữ và 62% ở nam; có ít nhất 4/9 yếu tố nguy cơ nêu trên là 13% ở nữ và 34% ở

nam. Các yếu tố nguy cơ chuyển hóa thường gặp hơn ở phụ nữ cao tuổi và ở khu vực đô thị [115].

### 1.2.2. Bệnh thận mạn là một yếu tố nguy cơ tim mạch

Hiện nay, bệnh thận mạn được xem là một YTNCTM. Bệnh nhân bệnh thận mạn chết vì bệnh tim mạch nhiều hơn là chết do suy thận. Ngay cả ở các bệnh nhân lọc máu chu kỳ thì tử vong cũng cao hơn từ 20-30 lần so với người cùng tuổi không có bệnh thận mạn [170].



**Biểu đồ 1.1.** Sự tương tác giữa thận và tim trong bệnh thận mạn [70]

Có nhiều bệnh tim mạch liên quan tới chức năng thận bị tổn thương. Nguy cơ bị suy tim tăng gấp đôi ở bệnh nhân có MLCT <60ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> khi so sánh với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nguy cơ tương tự tăng lên với đột quỵ, bệnh mạch máu ngoại biên, bệnh mạch vành và rung nhĩ. Mọi liên quan giữa bệnh thận mạn và bệnh tim mạch tồn tại bất chấp tuổi, giới, chủng tộc (Biểu đồ 1.1) [70].

Hội Tim Hoa Kỳ (2003) đã công bố danh sách các YTNCTM truyền thống và không truyền thống ở bệnh thận mạn như sau (Bảng 1.5) [138].

**Bảng 1.5. Các YTNCTM của bệnh thận mạn [138]**

<b>YTNCTM truyền thống</b>	<b>YTNCTM không truyền thống</b>
Tuổi già	Albumin niệu
Giới nam	Tăng Hcy
THA	Lipoprotein(a) và các đồng phân
Tăng LDL-C	Các mảnh lipoprotein
Giảm HDL-C	Thiếu máu
ĐTĐ	Bất thường chuyển hóa canxi/phospho
Hút thuốc lá	Quá tải dịch ngoại bào
Không hoạt động thể lực	Mất cân bằng điện giải
Mãn kinh	Stress oxy hóa
Gia đình có bệnh tim mạch	Viêm (Protein phản ứng C)
Phì đại thất trái	Suy dinh dưỡng
	Các yếu tố huyết khối
	Thay đổi cân bằng nitric oxide/ nội mạc

*LDL-C (Low density lipoprotein cholesterol): Cholesterol của lipoprotein có tỷ trọng thấp.*

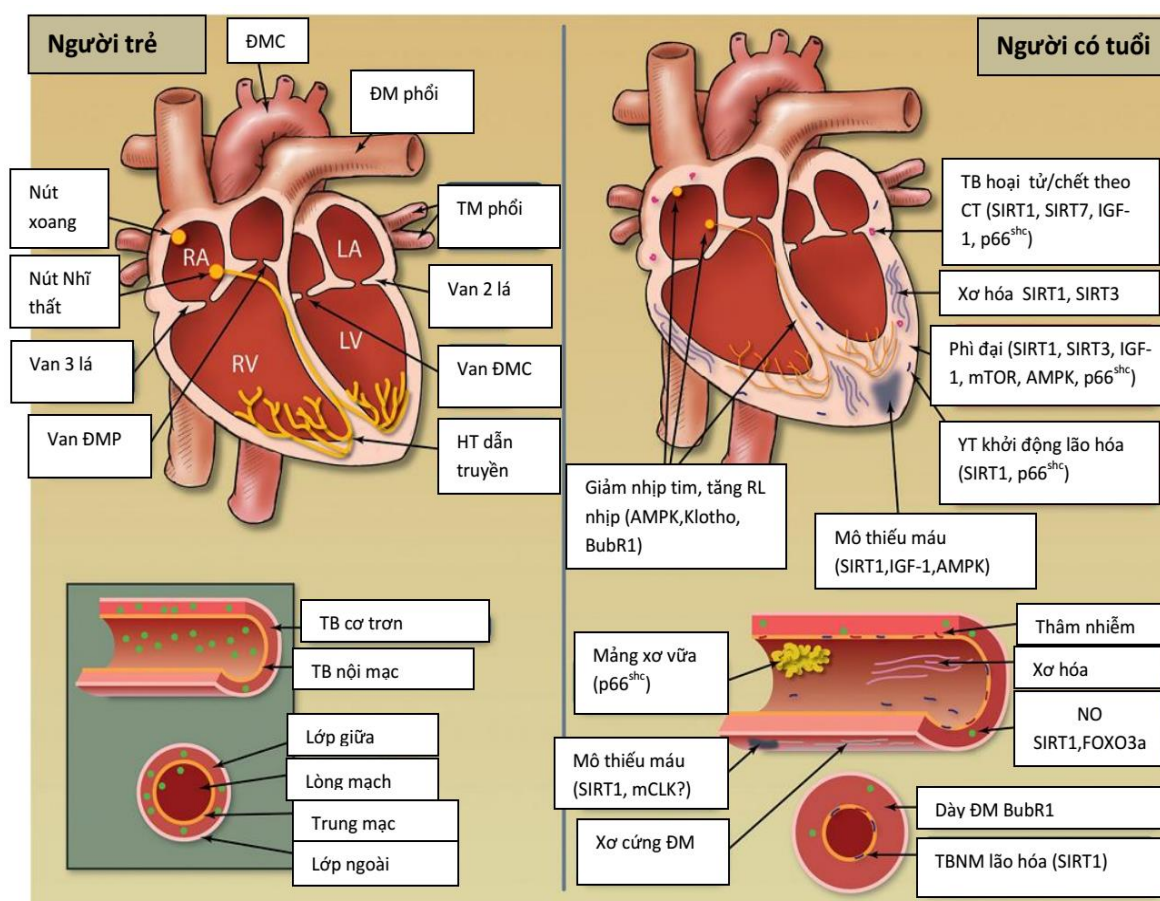
*HDL-C (High density lipoprotein cholesterol): Cholesterol của lipoprotein có tỷ trọng cao.*

Nghiên cứu của Nguyễn Hữu Thịnh, Nguyễn Thị Thúy Hằng và Hoàng Bùi Bảo ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối cho thấy tỷ lệ các YTNCTM rất cao. THA chiếm tỉ lệ 98,2%, tiếp đến là hút thuốc lá 69,2%, rối loạn lipid máu 40,4% , ĐTĐ 12,3% và phì đại thất trái 94,7% [23]

### 1.2.3. Các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống ở bệnh thận mạn

#### 1.2.3.1. Tuổi

Tuổi được xem là yếu tố nguy cơ độc lập mạnh nhất đối với bệnh tim mạch. Sự lão hóa gây nên những hiệu quả đáng kể lên tim và hệ thống động mạch, làm gia tăng các bệnh tim mạch như XVĐM, THA, nhồi máu cơ tim và đột quỵ.



**Biểu đồ 1.2. Biến đổi của mô tim theo tuổi [117]**

Thống kê ở Hoa Kỳ cho thấy đến năm 2030 có khoảng 20% dân số ở tuổi 65 hoặc già hơn. Ở nhóm tuổi này tử vong do bệnh tim mạch chiếm tỷ lệ hàng đầu và khoảng 40% [117]. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Trung

Càng trên bệnh nhân có hội chứng vành cấp cho thấy, trong khi nhóm tuổi <55 chỉ chiếm 17,3% thì nhóm tuổi >64 chiếm tới 66,38% [19].

Có hơn 50% những người đột quy cấp là trên 65 tuổi. Khoảng 4/5 những người chết vì đột quy là trên 65 tuổi [42]. Nguy cơ đột quy tăng gấp đôi mỗi 10 năm sau tuổi 55. Tuổi càng cao thì huyết áp càng tăng [73]. Nghiên cứu của Nguyễn Bá Thắng ở bệnh nhân nhồi máu não cho thấy tuổi cao là tiên đoán kết cục xấu, với tỉ suất nguy cơ (HR) tăng hơn gấp đôi cho mỗi 10 tuổi tăng thêm (HR từ 2,2 đến 2,5) [22]. Như vậy nguy cơ mắc các bệnh tim mạch gia tăng khi con người ngày càng già đi [42].

Liên quan với tuổi ở bệnh thận mạn, Navdeep Tangri và cộng sự (2013) cho rằng, chính MLCT giảm mới liên quan hằng định với nguy cơ tử vong và suy thận ở mọi lứa tuổi. Từ đó, tác giả kết luận rằng bệnh thận mạn không phải là một sự lão hóa bình thường [151].

#### *1.2.3.2. Yếu tố gia đình*

Nguy cơ bệnh tim mạch bị gia tăng nếu một người có quan hệ huyết thống với thế hệ thứ nhất đã bị bệnh mạch vành hoặc đột quy trước tuổi 55 (đối với bố) hoặc trước tuổi 65 (đối với mẹ). Yếu tố di truyền còn bao gồm cả vấn đề chủng tộc (ví dụ: tỷ lệ người Mỹ gốc Phi bị mắc bệnh ĐTD và THA thường cao hơn so với người Mỹ da trắng) [5],[128].

Nghiên cứu của Sylvia Paz B. Ramirez (2002) trên 213873 người thuộc nhiều chủng tộc Châu Á cho thấy những người có bệnh sử gia đình bị bệnh thận mạn thì có nguy cơ bị protein niệu [129].

#### *1.2.3.3. Giới tính*

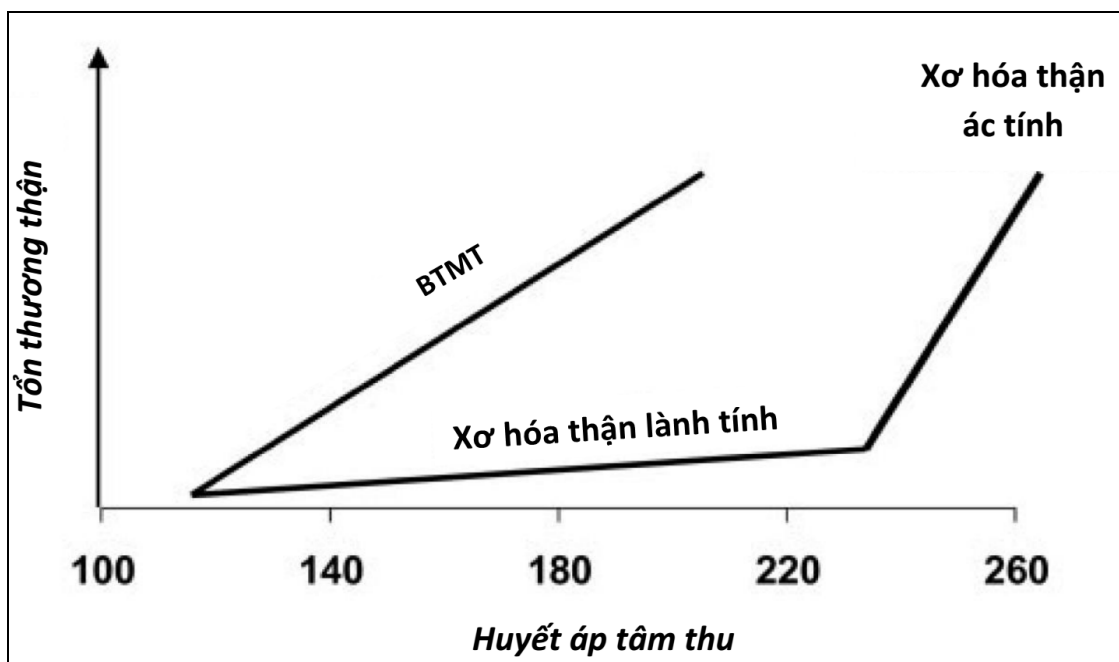
Trước đây, bệnh mạch vành được cho là bệnh ảnh hưởng nổi trội hơn ở đàn ông do hormone androgen ở đàn ông làm tăng nguy cơ trong lúc hormone estrogen ở phụ nữ lại bảo vệ chống lại XVĐM [42].

Ngày nay, chúng ta biết rằng các YTNCTM ở cả 2 giới nam và nữ là tương tự nhau. Ở bệnh thận mạn, nhiều nghiên cứu cho thấy tốc độ tiến triển

của nhiều bệnh thận bị ảnh hưởng bởi giới tính. Các phụ nữ bệnh thận mạn có sự tiến triển của bệnh chậm hơn so với đàn ông [48],[89],[ 114].

#### 1.2.3.4. Tăng huyết áp

THA được xem là một YTNCTM hàng đầu và có thể thay đổi được. Trên thế giới, THA ước tính gây nên 9,4 triệu người chết mỗi năm. Chết vì THA chiếm ít nhất 45% tử vong do bệnh tim mạch và 51% do đột quy [175]. THA là yếu tố nguy cơ chính của bệnh mạch vành và bệnh mạch não. Các mức độ THA cho thấy có liên quan tiến triển dương tính với đột quy và bệnh mạch vành [4],[ 8]. Ở một số nhóm tuổi, nguy cơ của bệnh tim mạch tăng gấp đôi khi huyết áp tăng mỗi 20/10 mmHg, bắt đầu ở mức thấp là 115/75 mmHg. Ngoài ra, THA không được kiểm soát còn gây nên suy tim, tổn thương thận, bệnh mạch máu ngoại biên, tổn thương mạch máu võng mạc và tổn thương thị lực.



**Biểu đồ 1.3.** Ngưỡng và độ dốc HA khác nhau giữa bệnh thận mạn không biến chứng (xơ hóa thận) và bệnh thận mạn ĐTD hoặc không do ĐTD [41]

THA làm cho bệnh thận mạn tiến triển nhanh hơn (Biểu đồ 1.3) [41]. Chen Jing (2010) tổng hợp các nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy nguy cơ bị bệnh thận mạn giai đoạn cuối ở người tiền THA, những người THA độ 1

và độ 2 so với những người có huyết áp bình thường tăng dần theo thứ tự 1,30 (0,98-1,74), 1,47 (1,06-2,06) và 2,60 (1,89-3,57) ( $p < 0,001$ ). Huyết áp tâm thu là yếu tố dự báo mạnh hơn so với huyết áp tâm trương [50].

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quang ở người dân từ 25 tuổi trở lên cho thấy tỷ lệ THA đã tăng đến 25,1% [115]. Nghiên cứu của Hà Anh Đức cho biết tỷ lệ THA ở người lớn là 23,3% [73].

Ở người bệnh thận mạn, tỷ lệ lưu hành của THA cao hơn có ý nghĩa so với người không mắc bệnh thận mạn. Tỷ lệ các bệnh tim mạch kèm theo ở người bệnh thận mạn đều cao hơn so với người THA không có bệnh thận mạn [4].

Phân tích tổng hợp của Bakhtawar K. Mahmoodi dựa trên 45 nghiên cứu đoàn hệ đăng trên tạp chí The Lancet (11/2012) có 1127656 người tham gia. Tác giả cho rằng bệnh thận mạn nên được xem là yếu tố nguy cơ đối với tử vong và nguy cơ bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Nguy cơ này tương tự ở người không có THA và người THA [99].

**Bảng 1.6.** Các yếu tố có thể gây THA ở bệnh thận mạn [154]

<b>Yếu tố</b>	<b>Cơ chế nổi bật</b>
Bài tiết muối bị tổn thương	Tăng thể tích dịch ngoại bào
Hoạt hóa hệ renin-angiotensin	Co mạch trực tiếp Hoạt hóa giao cảm
Hoạt hóa giao cảm	Co mạch trực tiếp Kích thích phóng renin
Mất cân bằng prostaglandin hoặc kinin	Co mạch
Endothelin	Co mạch trực tiếp/tổn thương thận
Giảm nitric oxide	Mất hiệu quả dẫn mạch

Một trong những chức năng của thận là điều hòa huyết áp. Khởi đầu, THA do quá tải thể tích dịch ngoại bào mặc dù có sự giảm đề kháng ngoại

biên. Ở giai đoạn này, THA do tăng cung lượng tim gây THA tâm thu. Theo thời gian, cung lượng tim và thể tích dịch ngoại bào về bình thường nhưng lại tăng sức đề kháng dịch ngoại biên gây THA tâm trương (Bảng 1.6) [154].

#### *1.2.3.5. Rối loạn lipid máu*

Tăng lipid huyết thanh, cholesterol và TG, rất phổ biến. Nồng độ cholesterol toàn phần (C-TP) trong máu là một dự báo mạnh cho khả năng của một cá nhân sẽ bị mắc bệnh mạch vành và đột quy [42].

Nồng độ cholesterol được hình thành từ một số thành phần. Phần được nghiên cứu nhiều nhất và quan trọng nhất là HDL-C và LDL-C. Nhiều nghiên cứu cho thấy tăng LDL-C là yếu tố nguy cơ chính của bệnh mạch vành. Một số lớn các liệu trình lâm sàng cho thấy giảm LDL-C làm giảm nguy cơ của các hiện tượng mạch vành. Nồng độ LDL-C giảm 1 mmol/L thì làm giảm tỷ lệ bệnh tim mạch và tử vong do bệnh tim mạch 22% [131]. Ngược lại, HDL-C cho thấy có tính bảo vệ chống lại bệnh mạch vành. Nồng độ HDL-C càng cao thì nguy cơ bị bệnh càng thấp. Nồng độ HDL-C nên  $\geq 40$  mg/dL (1 mmol/L) theo hướng dẫn của Hoa Kỳ [110].

Trong các nghiên cứu của Framingham và nghiên cứu của Gul Sagun trên bệnh thận mạn đều cho thấy sự thay đổi nồng độ lipid máu rất khác nhau. Điều này cho thấy ảnh hưởng của bệnh thận mạn không thống nhất giữa các cá thể [124],[ 136].

#### *1.2.3.6. Giảm dung nạp đường/ Đái tháo đường*

ĐTĐ và các rối loạn chuyển hóa glucose khác là những YTNCTM [135]. Nhiều bằng chứng cho thấy bệnh nhân ĐTĐ có nguy cơ cao của một số bệnh tim mạch như bệnh mạch vành, đột quy, bệnh mạch máu ngoại biên, bệnh cơ tim và suy tim xung huyết [143].

ĐTĐ là nguyên nhân hàng đầu của bệnh thận mạn và bệnh thận mạn giai đoạn cuối ở Hoa Kỳ [80]. Nghiên cứu của Meredith C. Foster và cộng sự dựa trên Chương trình khảo sát dinh dưỡng và sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ





Cơ chế của các hiện tượng tim mạch ở bệnh thận mạn, bên cạnh các yếu tố nguy cơ truyền thống, còn do các rối loạn chuyển hóa chất khoáng, thiếu máu, do asymmetric dimethylarginine (ADMA), do viêm và stress oxy hóa. Do có các rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân ĐTD nên các tế bào bị ảnh hưởng nhiều nhất là tế bào nội mạc và tế bào  $\beta$ . Tế bào nội mạc hiện diện ở cả vi mạch máu lẫn các mạch máu lớn nên toàn bộ hệ thống mạch máu đều bị tổn thương dẫn đến bệnh thận mạn và bệnh tim mạch. Vì vậy, các bệnh lý thận và tim mạch này đều ảnh hưởng đến nhau (Biểu đồ 1.4) [69].

Nghiên cứu của Trần Thị Ngọc Thư và Nguyễn Hải Thủy cho thấy tỉ lệ albumin niệu vi thể ở ĐTD típ 2 là 38,9% và liên quan với một số yếu tố nguy cơ như béo phì và THA [25].

#### 1.2.3.7. Béo phì

Béo phì là một tình trạng rối loạn chuyển hóa đặc trưng bởi sự gia tăng số lượng hoặc kích thước các tế bào mỡ [121].

**Bảng 1.7.** Phân loại thừa cân và béo phì theo BMI, vòng bụng và nguy cơ bệnh lý liên quan ở người Châu Á [76]

	BMI	Nguy cơ ĐTD, bệnh tim mạch và THA liên quan với trọng lượng và vòng bụng	
		Nam <90 cm Nữ <80 cm	Nam $\geq$ 90 cm Nữ $\geq$ 80 cm
<b>Thiếu cân</b>	<18,5 kg/m <sup>2</sup>	Thấp (nhưng tăng nguy cơ các vấn đề lâm sàng khác)	Trung bình
<b>Bình thường</b>	18,5- 22,9 kg/m <sup>2</sup>	Trung bình	Tăng
<b>Thừa cân</b>	$\geq$ 23,0 kg/m <sup>2</sup>		
<i>Nguy cơ béo phì</i>	23,0-24,9 kg/m <sup>2</sup>	Tăng	Tương đối
<i>Béo phì I</i>	25,0- 29,9 kg/m <sup>2</sup>	Tương đối	Nghiêm trọng
<i>Béo phì II</i>	$\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Nghiêm trọng	Rất nghiêm trọng

Có nhiều phương pháp giúp đánh giá lượng mỡ của cơ thể nhưng phương pháp đánh giá chỉ số khối của cơ thể (BMI- Body mass index) được khuyến cáo như là một sự tiếp cận thực hành giúp đánh giá lượng mỡ trong cơ thể trên lâm sàng. Chu vi vòng bụng là phương tiện mà các nhà lâm sàng có thể dùng để đánh giá mỡ bụng của bệnh nhân trước và sau điều trị giảm cân.

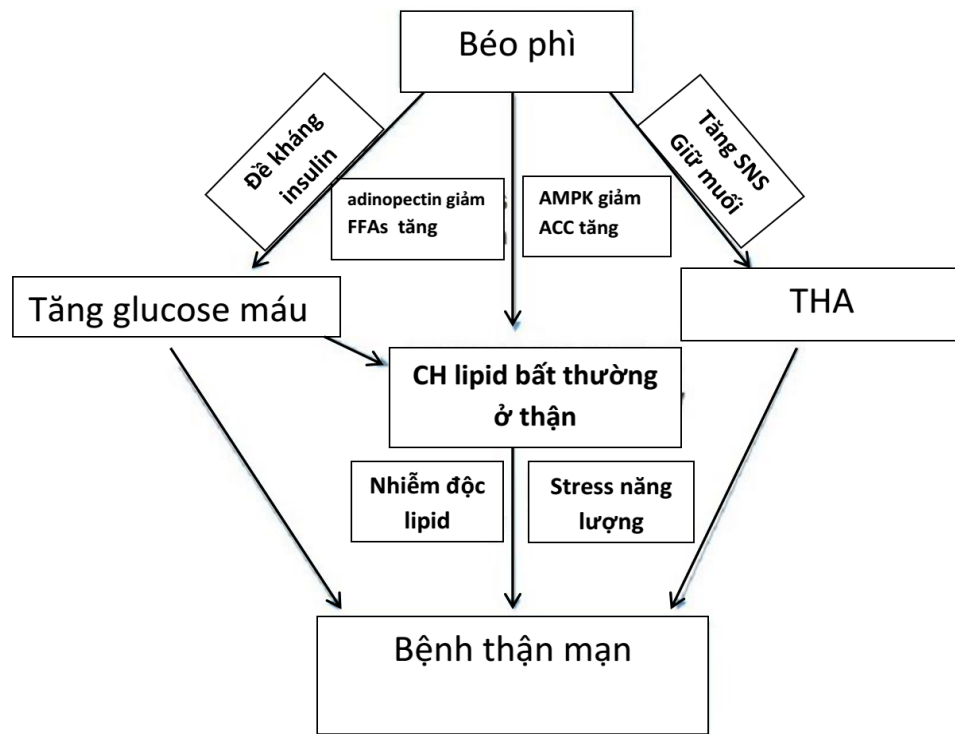
Thừa cân ở bất kỳ mức độ nào đều cho thấy làm gia tăng nguy cơ bệnh tim. Béo phì có thể dẫn đến các YTNCTM khác. Càng thừa cân thì càng có khả năng bị các bệnh lý đi kèm với XVDM làm gia tăng xuất hiện bệnh tim mạch [42].

Béo phì là yếu tố nguy cơ độc lập quan trọng của việc xuất hiện và tiến triển bệnh thận mạn.

Số liệu từ nghiên cứu tim Framingham (*Framingham Heart Study Offspring Cohort*) (2008) cho thấy người có BMI >30 kg/m<sup>2</sup> thì có nguy cơ tăng 68% (OR =1,68) của việc xuất hiện bệnh thận mạn giai đoạn 3 (MLCT<60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>) khi so sánh với người có trọng lượng bình thường. Tuy nhiên, mối liên quan này không còn nữa nếu thêm vào các YTNCTM khác. Vì vậy, sự liên hệ giữa béo phì và bệnh thận mạn có thể thông qua các YTNCTM [67].

Nghiên cứu của Anis Belarbia và cộng sự (2015) sử dụng tiêu chuẩn của NCEP ATP III (National Cholesterol Educational Program Treatment Adult III) kết luận rằng, tỷ lệ lưu hành của hội chứng chuyển hóa trong số các bệnh thận mạn là ở mức cao hơn so với người bình thường [39]. Nghiên cứu của Trần Đăng Đăng Khoa, Võ Tam và Trần Hữu Dàng cho thấy tỉ lệ béo phì dạng nam ở bệnh thận mạn là 50,4% [9].

Phân tích tổng hợp của George Thomas (2011) dựa trên 11 nghiên cứu có 30146 bệnh nhân hội chứng chuyển hóa cho thấy hội chứng này liên quan tới việc xuất hiện MLCT <60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>. Độ mạnh của mối liên quan hình như tăng lên theo số lượng các thành phần của hội chứng chuyển hóa. Trong đó béo bụng làm tăng nguy cơ lên 18% [159].



**Biểu đồ 1.5.** Giả thiết về mối liên quan giữa béo phì-bệnh thận mạn [107]

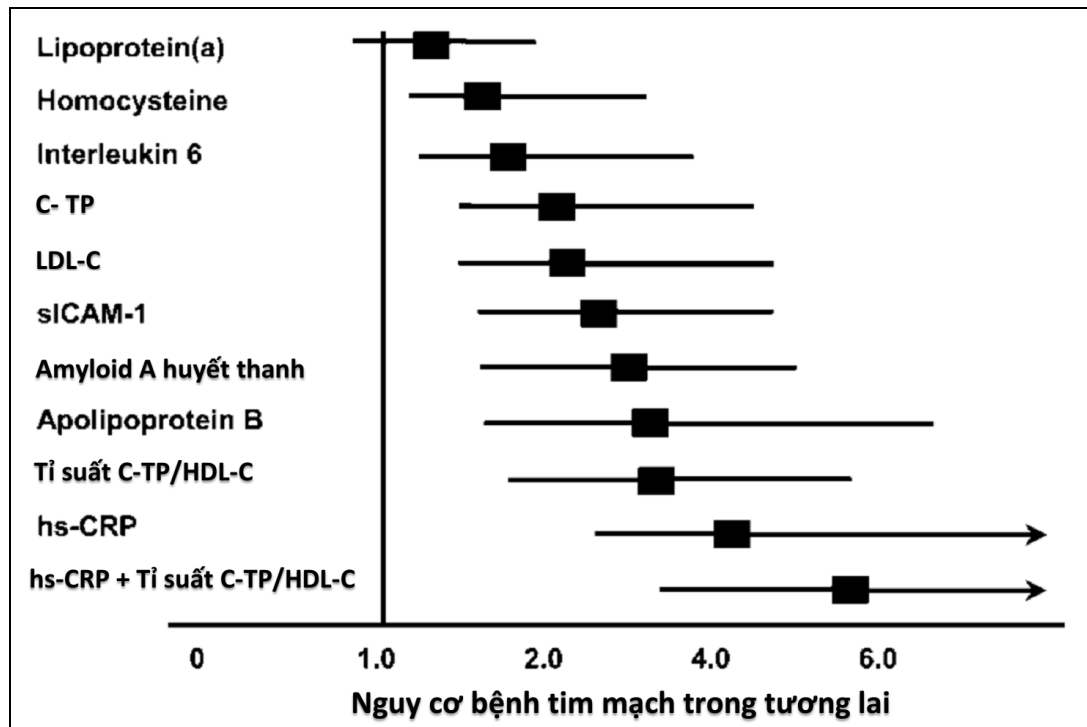
Cơ chế của mối liên quan giữa béo phì với nguy cơ bệnh thận mạn bao gồm nhiều yếu tố trong đó có vai trò của THA, tăng glucose huyết tương và rối loạn lipid. Hơn nữa, các tác động bên trong thận như sự oxy hóa axit béo bị tổn thương và sự tích tụ mỡ cũng góp phần vào cơ chế bệnh sinh của bệnh thận mạn (Biểu đồ 1.5) [107].

#### 1.2.3.8. Protein phản ứng C

Nhiều nghiên cứu cho thấy CRP liên quan với nhiều YTNCTM, có tính dự báo nhồi máu cơ tim, đột quỵ, bệnh mạch máu ngoại biên và đột tử do tim. Tính dự báo này có thể tới 10 năm [7],[62],[132].

Sử dụng xét nghiệm protein phản ứng C độ nhạy cao (hs-CRP) có thể định lượng nồng độ CRP ở ngưỡng rất thấp (<0,2 mg/L). Hiện nay có 3 ngưỡng giá trị CRP <1 mg/L, 1-3 mg/L và >3 mg/L giúp tiên lượng nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình và nguy cơ cao về cơn tim cấp và đột quỵ trong tương lai. Tuy nhiên, CRP không thể thay thế việc đánh giá bằng cholesterol. Cả hai xét nghiệm định lượng hs-CRP và cholesterol nên được dùng với các

YTNCTM khác để tầm soát các cá nhân có nguy cơ cao [24],[ 133].



**Biểu đồ 1.6.** So sánh CRP với một số yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch [133]

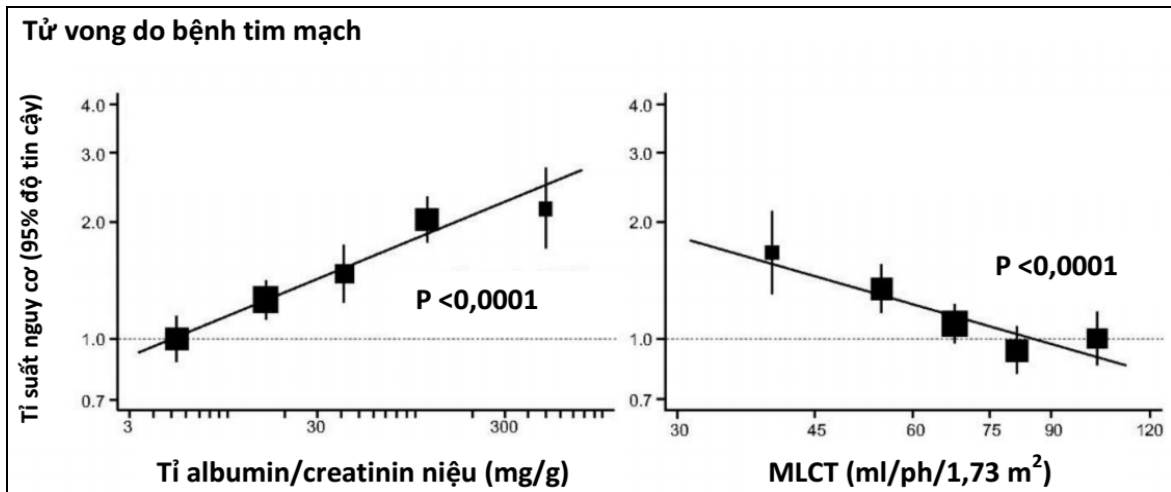
Nồng độ CRP tăng theo sự giảm MLCT [26]. Theo Robert G. Fassett và cộng sự, CRP là một trong những chỉ điểm giúp đánh giá sự tiến triển của bệnh thận mạn [63]. Các bệnh nhân bệnh thận mạn có nồng độ CRP tăng cao thì có nguy cơ tiến triển nhanh của bệnh thận. Vì vậy, những bệnh nhân có nồng độ CRP > 3mg/L cần được lưu ý về khả năng suy giảm chức năng thận [163]. Nồng độ CRP tăng có lẽ là một hiệu ứng của quá trình viêm trước đó và sự gia tăng này chỉ nổi bật ở các giai đoạn sau của bệnh thận mạn. Do đó, nồng độ CRP không thể được dùng để dự báo bệnh thận mạn. Mối liên quan giữa CRP-bệnh thận mạn chỉ có được khi thêm các yếu tố khác như tuổi, giới, BMI, ĐTĐ hoặc THA [145],[ 163].

#### 1.2.4. Các yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống ở bệnh thận mạn

##### 1.2.4.1. Albumin niệu

Albumin niệu là một chỉ điểm cho biết có tổn thương thận và thường được phát hiện sớm trước khi có sự sụt giảm của MLCT [112]. Hiện nay,

albumin niệu được xem là yếu tố nguy cơ độc lập cho tỷ lệ tử vong và bị bệnh của bệnh tim mạch [112],[ 168]. Các bệnh nhân ĐTĐ có tỷ creatinine/albumin niệu >300 mg/g và MLCT <60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> thì có nguy cơ bệnh tim mạch tăng 3,2 lần và nguy cơ bệnh thận mạn tăng 22,2 lần [116].



**Biểu đồ 1.7.** Liên quan giữa tỷ creatinine/albumin niệu và MLCT với nguy cơ tử vong do tim mạch [116]

Các bằng chứng cho thấy protein niệu có ý nghĩa đến dự hậu về tim mạch và tử vong do tất cả các nguyên nhân không chỉ ở bệnh thận mạn mà còn ở mức quần thể nói chung [55],[ 113]. Các nghiên cứu cho biết mối nguy cơ đa biến về tử vong do bệnh tim mạch đối với protein niệu thay đổi từ 1,2-2,9 [55].

#### 1.2.4.2. Homocystein

Hcy là một amino axit không cần thiết chứa gốc sulfur. Vòng tuần hoàn Hcy–methionine được thực hiện thông qua sự tương tác với vitamin B12 và axit folic. Các rối loạn của con đường chuyển hóa này gây ra sự tích tụ Hcy. Nồng độ Hcy tăng dẫn đến các hậu quả như canxi hóa mạch máu, gây huyết khối XVĐM, bệnh tim mạch [86],[176].

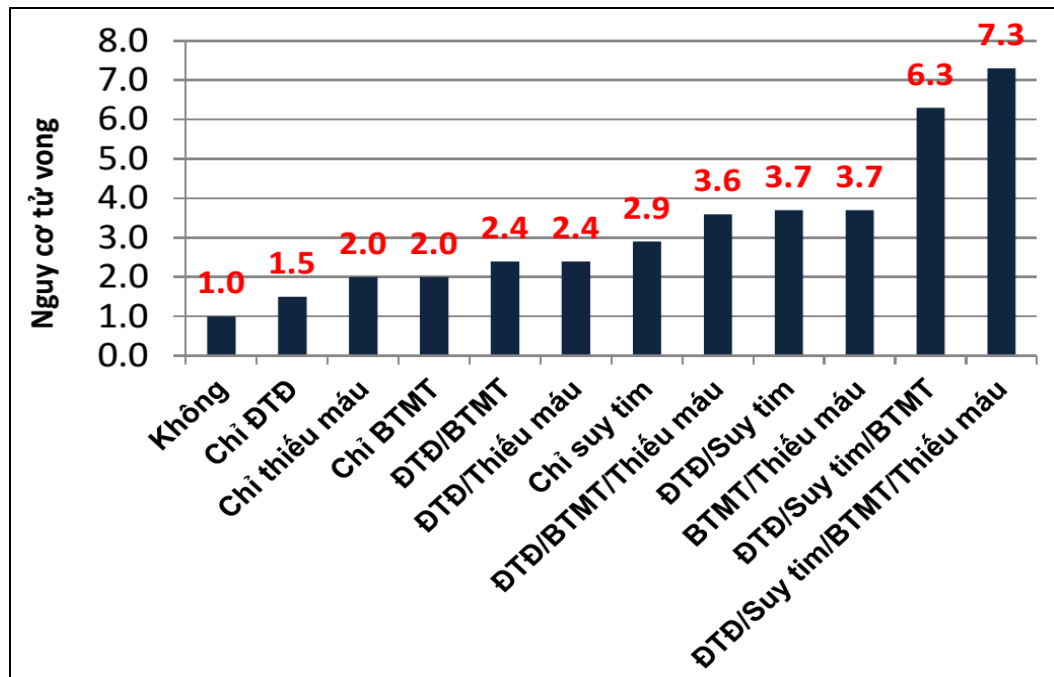
Tăng Hcy hiện diện trong khoảng 85% bệnh thận mạn do chuyển hóa ở thận bị thay đổi và sự bài tiết ở thận bị tổn thương. Hiện tại, Hcy được xem như một chỉ điểm dự báo bị bệnh tim mạch và tử vong ở các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối không có suy dinh dưỡng [176]. Nghiên cứu của

Huỳnh Văn Nhuận (2009) ở bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ cho thấy nồng độ Hcy tăng cao có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p < 0,0001$ ) và không có sự khác biệt theo giới cũng như theo nguyên nhân bệnh thận mạn [13].

Có nhiều cơ chế qua đó Hcy gây nên các tổn thương, trong đó có vai trò của sự bất hoạt NO. NO là phân tử có vai trò quan trọng trong hoạt động của các tế bào nội mạc, tế bào cơ trơn mạch máu và giúp duy trì trương lực cơ trơn mạch máu [176].

#### 1.2.4.3. Thiếu máu

Thiếu máu là biến chứng phổ biến ở bệnh thận mạn. Thiếu máu gây tăng tiền gánh, giảm hậu gánh và đưa đến tăng cung lượng tim. Về lâu dài, điều này dẫn đến phì đại thất trái kém thích ứng. Phì đại thất trái là một yếu tố nguy cơ đã được xác nhận đối với dự hậu bệnh tim mạch và tử vong do tất cả các nguyên nhân [169].



\* BTMT: Bệnh thận mạn tính

**Biểu đồ 1.8.** Nguy cơ tử vong gia tăng cùng với thiếu máu [64].

Nguy cơ tim mạch gia tăng ở bệnh thận mạn có thiếu máu. Ở các bệnh nhân bệnh thận mạn, thiếu máu là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng nguy cơ

tử vong 100%. Nguy cơ tử vong sẽ tăng nhiều hơn nếu bệnh nhân có đồng thời các bệnh khác. Mức độ gia tăng nguy cơ tim mạch tương quan mạnh với mức độ thiếu máu [64].

Nếu bệnh nhân đồng thời có  $MLCT < 60 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$ , thiếu máu và albumin niệu vi thể thì mắc bệnh tim mạch là phổ biến và khả năng sống sót sau 30 tháng sẽ giảm [102].

#### *1.2.4.4. Rối loạn canxi và phospho*

Rối loạn chuyển hóa canxi và phospho xảy ra sớm ở bệnh thận mạn. Khi MLCT giảm thì có một sự sụt giảm nồng độ canxi huyết thanh trong khi nồng độ phospho lại tăng. Tuy nhiên các nghiên cứu cho thấy nồng độ canxi và phospho huyết thanh liên quan theo chiều hướng dương tính với sự sụt giảm MLCT [2],[118],[ 144].

Nồng độ phospho tăng với tỷ lệ cao ở bệnh thận mạn. Tăng phospho máu ở bệnh thận mạn có thể đưa đến canxi hóa tim mạch, bệnh xương do chuyển hóa và cường tuyến cận giáp thứ phát. Đây là một yếu tố nguy cơ độc lập có ý nghĩa với tỷ lệ tử vong nói chung và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch. Sự canxi hóa các mô không phải xương khi có sự tăng phospho máu có lẽ là cơ chế chính làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch [3],[ 28],[ 144].

#### *1.2.4.5. Asymmetric Dimethylarginine*

Có sự gia tăng nồng độ của ADMA ở bệnh thận mạn. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra mối liên hệ giữa ADMA với các hiện tượng tim mạch [33],[ 38],[ 47],[ 172].

Có nhiều cơ chế giải thích cho sự gia tăng nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn. Trong đó có vai trò của sự sụt giảm MLCT khiến cho ADMA bị tích tụ lại làm gia tăng hiệu quả sinh học của chất này thông qua ức chế hoạt động tổng hợp NO [54],[ 123]. ADMA được xem là một YTNCTM không truyền thống ở bệnh thận mạn.



### 1.3. TỔNG QUAN VỀ ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE

#### 1.3.1. Lịch sử về sự phát hiện ADMA

Năm 1970, Yasuo Kakimoto và Shigenori Akazawa phân lập từ nước tiểu của người một số hợp chất trong đó có  $N^G, N^G$ -dimethylarginine và  $N^G, N'^G$ -dimethylarginine. Cho đến lúc đó nguồn gốc của 2 chất này vẫn chưa rõ nên tác giả đã đưa ra giả thuyết về sự methyl hóa arginine của chuỗi protein để tạo ra hai chất này [81].

Năm 1987, Ogawa và cộng sự chiết xuất một enzyme từ chuột, đặt tên là dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH). Ông nhận thấy enzyme này xuất hiện ở thận và có khả năng chuyển hoá  $N^G, N^G$ -dimethylarginine thành citrulline and dimethylamine [119].

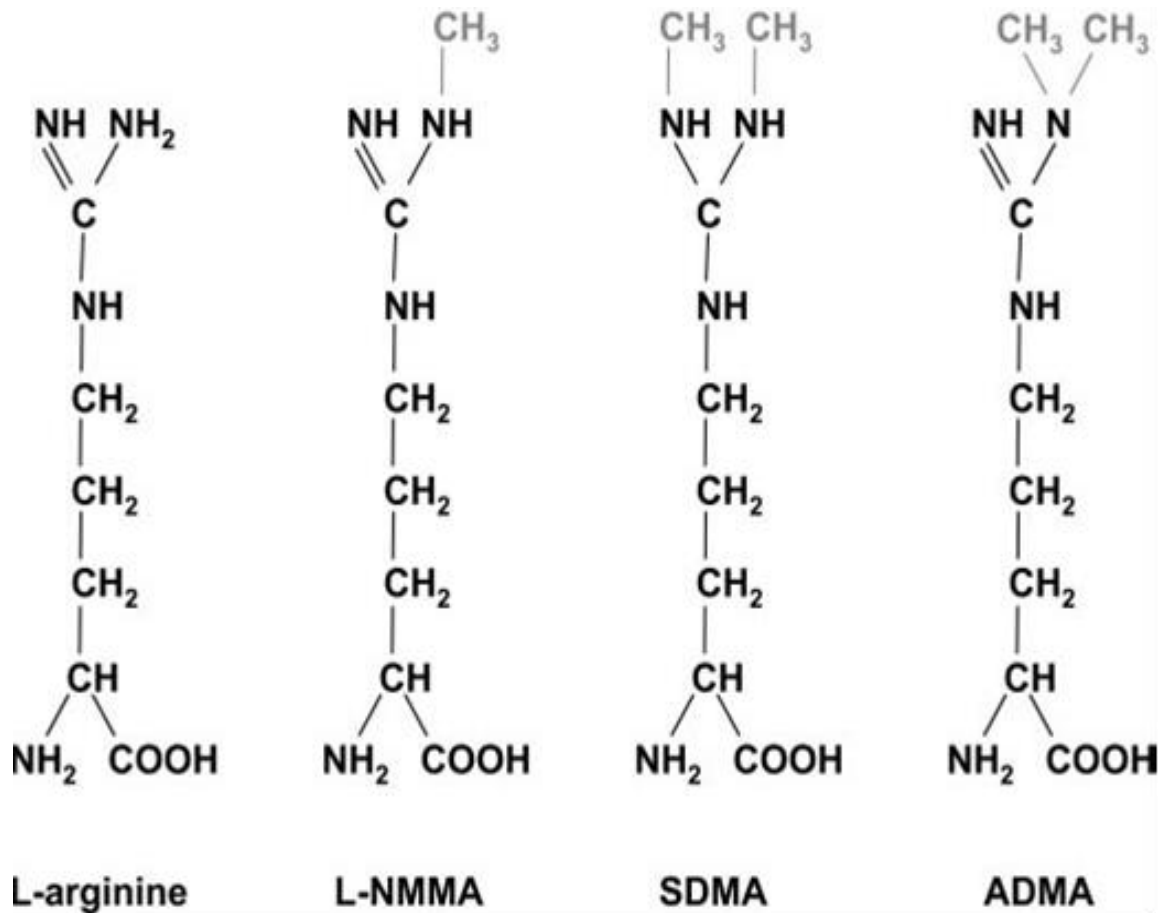
Năm 1992, Patrick Vallance và các cộng sự mô tả về  $N^G, N^G$ -dimethylarginine (ADMA-asymmetric dimethylarginine) và  $N^G, N'^G$ -dimethylarginine (SDMA-symmetric dimethylarginine) là 2 chất có sự tương đồng về cấu trúc với L-arginine nhưng có chứa 2 nhóm methyl. Trong 2 chất này, chỉ có ADMA có khả năng ức chế sự tổng hợp NO trong vitro và vivo ở động vật và người. Chúng tồn tại trong huyết tương và được thải ra trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi [167].

Các nghiên cứu sau đó của nhiều tác giả trên thế giới cũng cho thấy ADMA ức chế sự sản xuất NO với một khoảng nồng độ có thể đo được ở trong huyết tương.

Ngày nay, con người ngày càng hiểu rõ các tính chất của ADMA và tác động của ADMA trong việc gây nên các rối loạn bệnh lý liên quan đến NO.

#### 1.3.2. Cấu trúc và sự tổng hợp của ADMA

ADMA là một axit amino tự nhiên có công thức là  $N^G N^G$ -dimethylarginine, trọng lượng phân tử khoảng 202 dalton. Đây là chất tương tự arginine có gắn thêm 2 nhóm methyl (Biểu đồ 1.9) [60],[ 77].



*Biểu đồ 1.9. Mô hình cấu trúc của amino axit L-arginine;  
L-NMMA, SDMA và ADMA [60].*

ADMA được hình thành nhờ ly giải các chuỗi protein có chứa arginine đã được gắn thêm 2 nhóm methyl vào nguyên tử N một cách không đối xứng. Sự methyl hóa arginine này được thực hiện nhờ enzyme vận chuyển nhóm methyl đến protein arginine (protein arginine *N*-methyltransferases-PRMTs). PRMTs sử dụng nguồn methyl lấy từ *S*-adenosylmethionine [45],[60].

Sự methyl hóa arginine đã tích hợp vào chuỗi protein là một quá trình biến đổi liên tục của protein chức năng. Các tế bào nội mạc mạch máu được cho là nơi chủ yếu để thực hiện việc này. Ngoài ADMA, quá trình methyl hóa arginine của chuỗi protein còn tạo ra  $N^G$ -monomethylarginine (L-MMA) và symmetric  $N^G N^G$ -dimethylarginine (SDMA) [45],[136].

### 1.3.3. Chuyển hóa của ADMA

Sau khi được hình thành ở nội bào từ việc phân giải các chuỗi protein thì có 2 con đường để chuyển hóa ADMA ra ngoài tế bào: Hoặc ADMA bị phân hủy bằng enzyme DDAH; hoặc là được vận chuyển ra ngoài huyết tương bằng yếu tố vận chuyển cation amino axit. Sự đào thải ADMA từ huyết tương cũng xảy ra theo 2 cách: được thận bài tiết qua nước tiểu và được hấp thu vào tế bào bằng yếu tố vận chuyển cation amino axit [155]. Thực tế, chỉ có một phần nhỏ ADMA được đào thải từ thận. Hơn 80% ADMA được DDAH chuyển hóa thành citruline và dimethylamine hoặc monomethylamine (Biểu đồ 1.10) [40],[ 155].

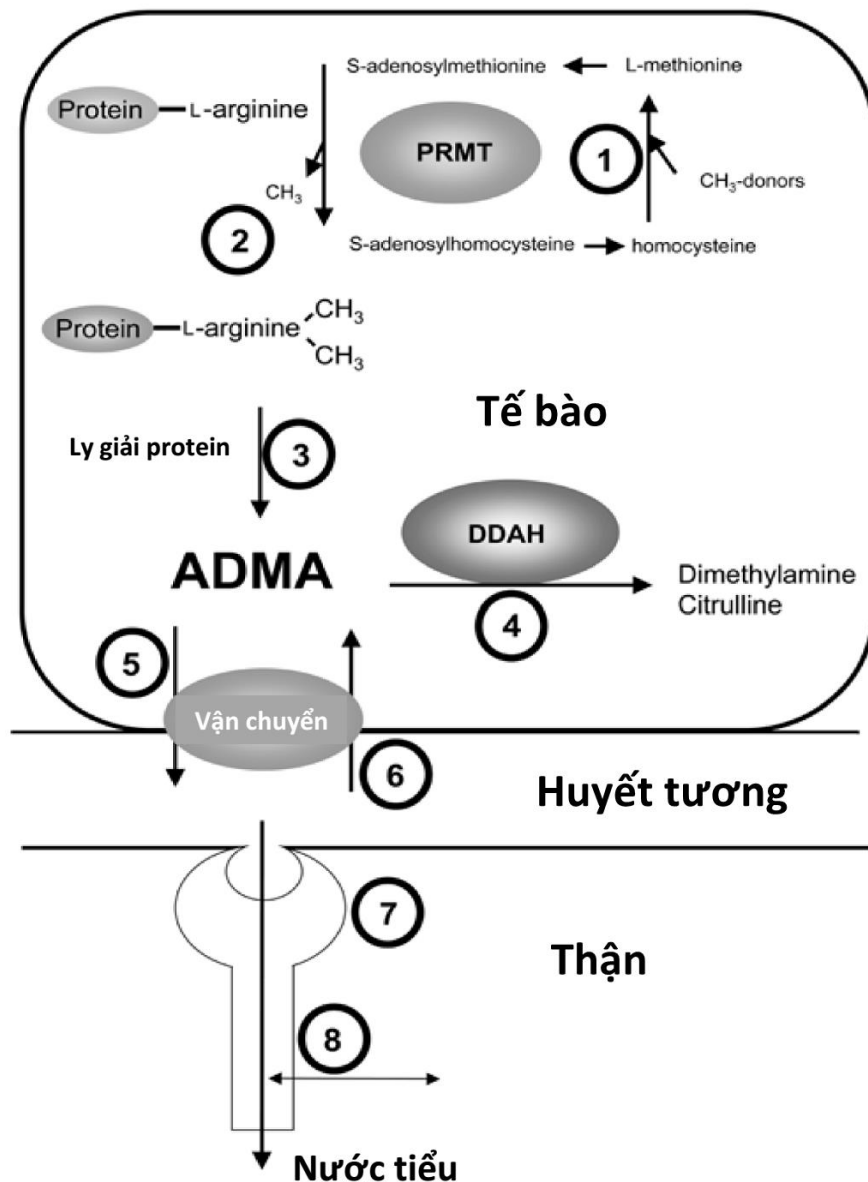
Thận và gan là hai cơ quan quan trọng để loại trừ ADMA khỏi huyết tương. Một số bệnh lý và tình trạng lâm sàng có thể gây hậu quả lên sự vận chuyển ADMA giữa các cơ quan làm biến đổi sự chuyển hóa ADMA. Trong trường hợp một cơ quan nào đó bị tổn thương làm cho nồng độ ADMA huyết tương tăng lên sẽ khiến cho cơ quan còn lại tăng cường sự hấp thu ADMA từ huyết tương [155].

Về mặt lý thuyết, có 4 cơ chế có thể dẫn đến sự tích tụ ADMA [40]:

- (1) Gia tăng sự methyl hoá các protein nhờ PRMT.
- (2) Gia tăng việc ly giải protein và phóng thích các methylarginine.
- (3) Bài tiết của thận bị tổn thương.
- (4) Chuyển hóa của DDAH bị giảm.

Hầu hết các cơ chế gây nên sự tích tụ ADMA đều liên quan tới chuyển hóa của DDAH bị giảm [40]. DDAH rất nhạy cảm với các stress oxy hóa nên những trường hợp bệnh lý tạo ra stress oxy hóa trong tế bào nội mạc như các cytokine viêm, tăng Hcy máu, tăng glucose huyết tương, các nhiễm trùng và LDL-C bị oxy hóa đều làm giảm hoạt động của DDAH và gây tích tụ ADMA [155].

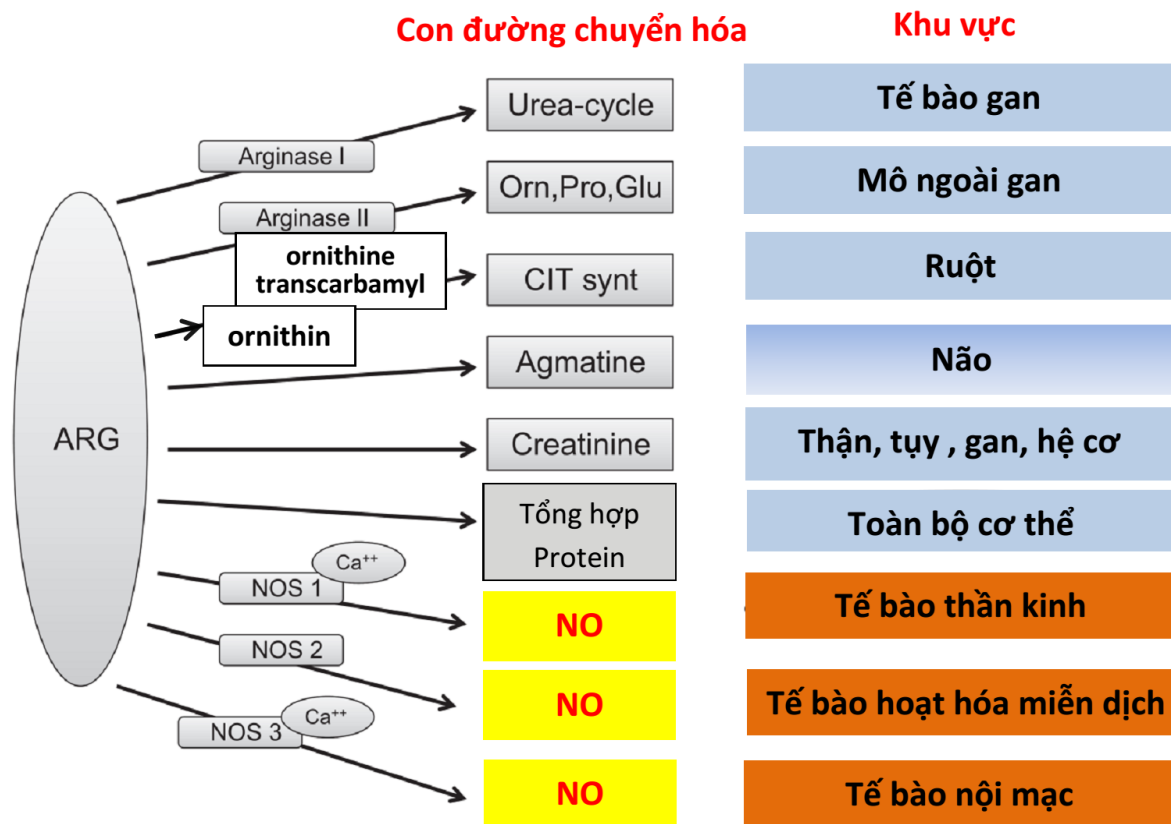
Các stress oxy hóa lại là tình trạng phổ biến và xảy ra sớm ở bệnh thận mạn [106]. Do đó trong trường hợp bệnh thận mạn thì sự gia tăng nồng độ ADMA chủ yếu do hoạt động DDAH bị giảm.



**Biểu đồ 1.10.** Tổng hợp và chuyển hóa của ADMA [95].

(1) S-adenosylmethionine được sử dụng làm nguồn cung cấp nhóm methyl;  
 (2) Sự methyl hóa không đối xứng L-arginine trong các protein được thực hiện nhờ protein-arginine methyltransferases tít I (PRMTs); (3) Sự ly giải protein từ đó phóng thích ADMA; (4) Sự thoái hóa của ADMA được gây ra bởi dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH); (5) Sự phóng thích ADMA ra huyết tương thông qua chất vận chuyển; (6) Sự hấp thụ ADMA vào tế bào qua trung gian chất vận chuyển; (7) Sự bài tiết ADMA ở thận; (8) Sự bài tiết và tái hấp thụ ADMA qua trung gian chất vận chuyển.

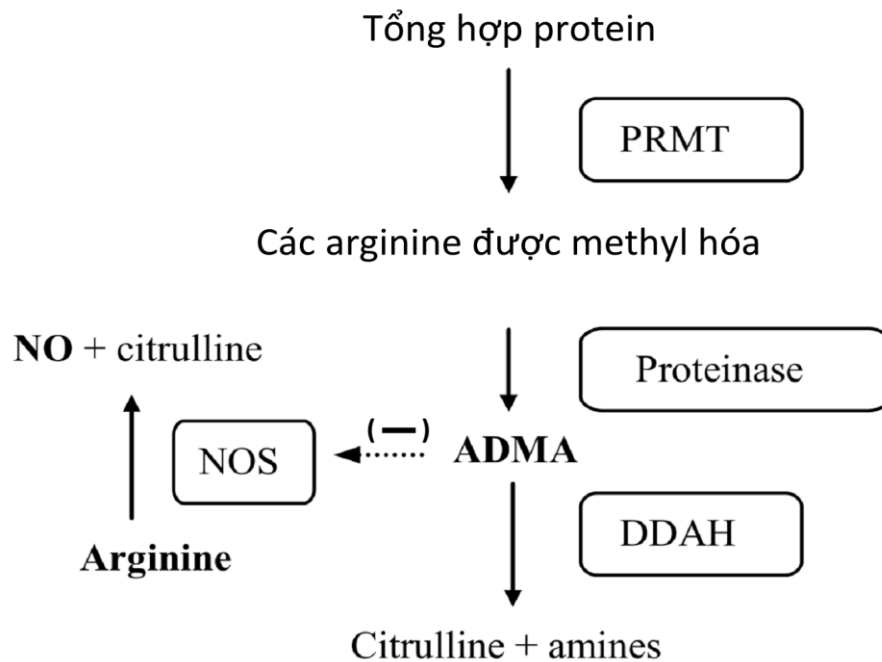
Thận đóng một vai trò chính trong chuyển hóa arginine. Đây là nơi chịu trách nhiệm tổng hợp 60% arginine và cũng là nơi tiêu thụ arginine trong việc tổng hợp creatine. Thận rất nhạy cảm với nồng độ ADMA trong tuần hoàn. Sự phóng thích nhanh chóng ADMA được ly giải từ protein ở thận gợi ý rằng thận cũng là nơi chứa ADMA. Số lượng ADMA ở thận nhiều hơn ở gan, tim và hệ cơ xương. Thận cũng là nơi chủ yếu xảy ra sự phân hủy ADMA từ DDAH. Hoạt động của DDAH mạnh nhất là ở thận [155],[ 156].



*Biểu đồ 1.11. Các con đường chuyển hóa của arginine [94].*

#### 1.3.4. Tác dụng sinh học của ADMA

Tác dụng sinh học của ADMA trong cơ thể được thực hiện thông qua việc ức chế tổng hợp NO. Cụ thể là ức chế enzyme tổng hợp NO (NO synthases- NOS). Enzyme này giúp tổng hợp NO ở các tế bào nội mô mạch máu từ L-arginine [40],[108]. Việc ức chế tổng hợp NOS khiến cho nồng độ NO giảm xuống.



**Biểu đồ 1.12.** Vai trò của ADMA trong sự tổng hợp NO [33].

### 1.3.5. Các phương pháp đo nồng độ ADMA

Hiện nay, đang có nhiều nghiên cứu để xác định khoảng nồng độ của ADMA ở những nhóm người khỏe mạnh với các lứa tuổi khác nhau. Nồng độ ADMA có thể được đo bằng các phương pháp như ghi sắc ký lỏng hiệu năng cao (SKLHNC), điện di mao dẫn (ĐDMD), đo khối quang phổ (ĐKQP) và xét nghiệm hấp thụ miễn dịch gắn enzyme (enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA) [141]. Việc lựa chọn tùy thuộc vào tính sẵn có của phương tiện và mức độ nhanh chóng của phương pháp. Cả 2 phương pháp ĐDMD và ELISA đều đáp ứng các tiêu chuẩn đó nhưng ELISA lại được dùng phổ biến hơn [44],[ 140].

#### 1.3.5.1. Phương pháp ghi sắc ký lỏng hiệu năng cao

Đây là phương pháp được dùng đầu tiên và sử dụng rộng rãi để đo nồng độ ADMA [141].

Sự thuận tiện chính của SKLHNC trên sắc ký ion là giúp giảm thời gian phân tích từ vài giờ còn lại 30-60 phút [140]. Phương pháp SKLHNC nhạy cảm đo nồng độ các arginine đã methyl hóa bằng cách nhận biết huỳnh quang để đo dẫn xuất o-phthaldialdehyde của ADMA. Các dẫn xuất này không ổn định và phải được phân tích trên một đường thẳng. Hơn nữa, ADMA phải được tách ra

bằng các giải pháp sắc ký từ đồng phân bất hoạt của nó là SDMA. Vì vậy, phương pháp này có thể mất đến một giờ [141].

#### 1.3.5.2. Điện di mao dẫn

Điện di là sự di chuyển của các ion dưới ảnh hưởng của một môi trường điện. Với phương pháp này, điện di được thực hiện ở trong một ống mao dẫn. Đây là kỹ thuật rất hiệu quả để phân tích các phân tử nhỏ cũng như các phân tử lớn. Phương pháp này đã được cải tiến nhờ các mao dẫn có nòng hẹp đối với sắc ký hơi cũng như các phương pháp phát hiện có độ nhạy lớn đối với SKLHNC [171].

#### 1.3.5.3. Đo khối quang phổ

Đây là phương pháp dùng để nhận biết cấu trúc phân tử của chất nhờ phát hiện các ion dựa vào đặc trưng khối lượng và điện tích của chúng.

Các phương tiện ĐKQP có thể phát hiện những phân tử ADMA ẩn dựa trên dải quang phổ. Do đó, phương pháp này được xem là tiêu chuẩn vàng để các phương pháp định lượng ADMA khác so sánh [140]. Hiện nay, việc định lượng ADMA có thể được tiến hành bằng các phương pháp cải tiến như ĐKQP- sắc ký hơi hoặc ĐKQP- sắc ký lỏng.

#### 1.3.5.4. Phương pháp xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme

Các phương pháp SKLHNC và ĐKQP có nhiều bất tiện trên lâm sàng như khó lấy kết quả và đòi hỏi phải đầu tư thiết bị với chi phí cao. Phương pháp ELISA có ưu điểm là sẵn có, tiến hành đơn giản hơn, tốn ít thời gian hơn và có thể tiến hành trên một số lượng lớn các mẫu [178].

ELISA là phương pháp hiệu quả để phát hiện và đo lường một protein đặc hiệu trong một hỗn hợp phức tạp. Phương pháp này được mô tả lần đầu bởi Engvall và Perlmann (1971). Hiện nay, đã có các sản phẩm ELISA thương mại giúp phát hiện các chỉ điểm sinh học dùng trong y học và trong công nghiệp thực phẩm. Điều này được thực hiện nhờ tiến bộ của khoa học trong một số lĩnh vực liên quan. Đầu tiên là các kháng thể đơn dòng đặc hiệu

cho kháng nguyên được Kohler và Milstein phát hiện (1975) dẫn đến việc sử dụng chúng như là đầu dò để phát hiện các phân tử đơn độc trong một hỗn hợp hoặc trong các mẫu mô. Việc phát hiện đạt được nhờ sự hấp thụ miễn dịch phóng xạ bằng cách dùng các kháng thể được đánh dấu bằng phóng xạ. Tuy nhiên, phương pháp này có thể ảnh hưởng tới sức khỏe nên Avramais (1966, 1969) và Pierce (1967) đã phát triển phương pháp gắn kháng thể vào các enzyme sinh học. Hoạt động của các enzyme này tạo ra một tín hiệu có thể đo được. Cùng với sự phát triển của kỹ thuật huỳnh quang, việc phát tín hiệu bằng kháng thể gắn huỳnh quang đã trở nên phổ biến.

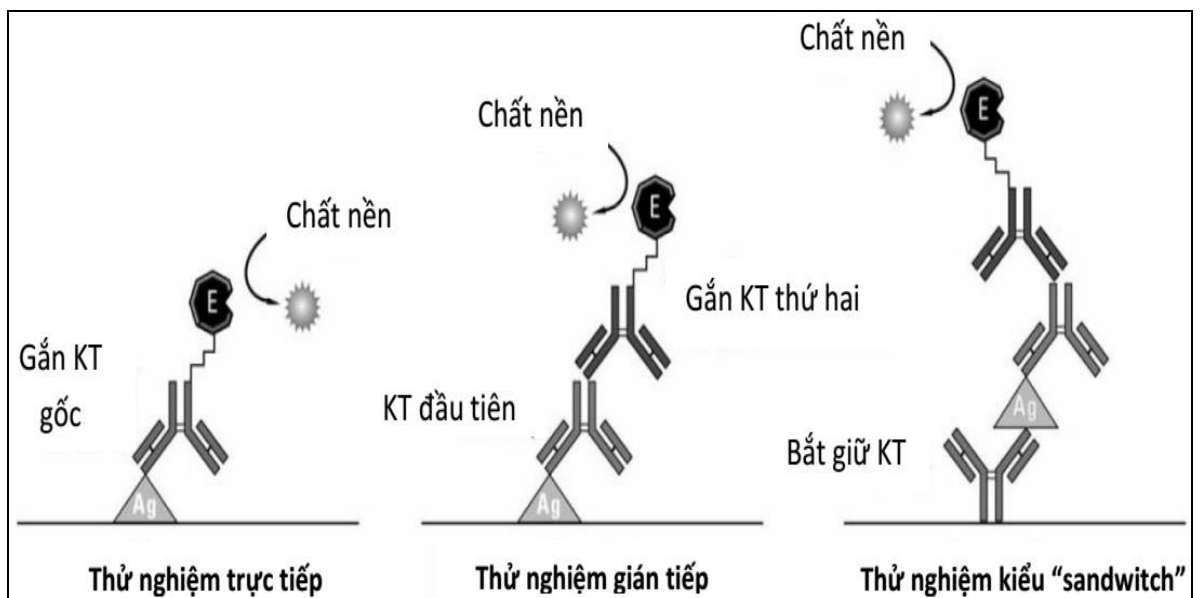
Các kỹ thuật ELISA được sử dụng phụ thuộc vào những bước sau [158]:

(1) Lớp phủ ngoài: Cố định trực tiếp hoặc gián tiếp kháng nguyên lên bề mặt các giếng cực nhỏ polysterene của đĩa.

(2) Chặn các giếng: Thêm protein hoặc phân tử không liên quan để phủ tất cả các vị trí gắn trên bề mặt không bị bão hòa của các giếng.

(3) Dò tìm/phát hiện: Ủ với các kháng thể đặc hiệu kháng nguyên để các kháng thể này gắn vào các kháng nguyên liên quan.

(4) Đo tín hiệu: Phát hiện các tín hiệu được phát ra theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp thông qua kháng thể đặc hiệu.



**Biểu đồ 1.13.** Các định dạng thử nghiệm ELISA phổ biến [158].

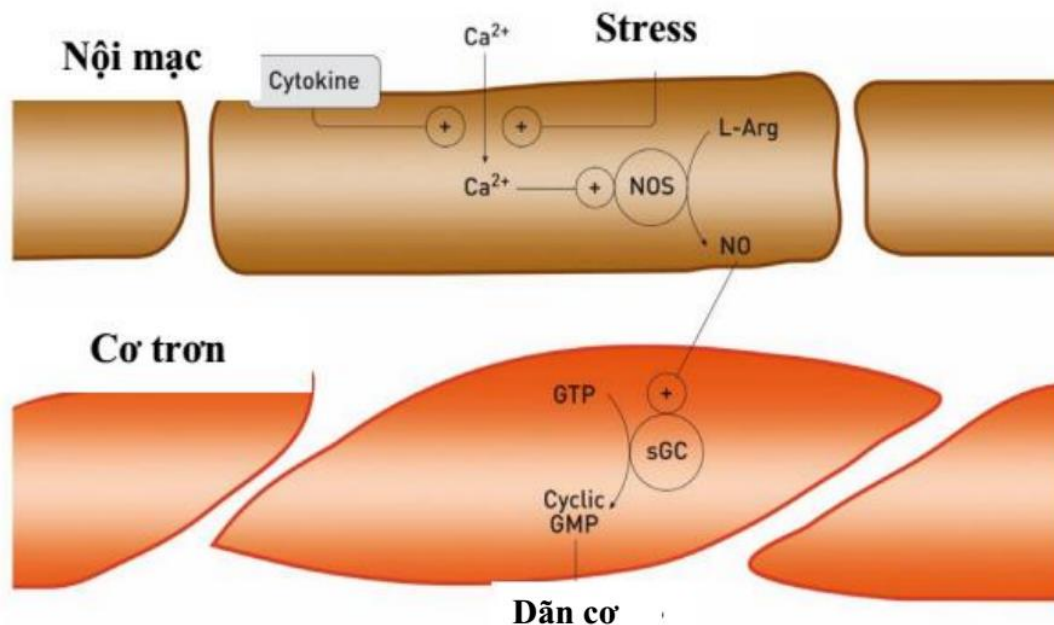


## 1.4. VAI TRÒ CỦA ADMA TRONG BỆNH THẬN MẠN

### 1.4.1. Vai trò của ADMA đối với các rối loạn nội mạc

Các rối loạn nội mạc được gây ra do tăng nồng độ ADMA huyết tương thông qua hậu quả của sự giảm nồng độ NO. NO có tác dụng ức chế sự oxy hóa của các lipoprotein huyết tương, làm giảm sự kết dính của các tế bào đơn nhân vào lớp nội mô, ức chế sự tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu và ngăn chặn hoạt động của tiểu cầu. Vì vậy, giảm NO làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch [40].

NO gây giãn mạch thông qua việc tổng hợp guanosine monophosphate vòng (cyclic guanosine monophosphate-cGMP) từ guanosine triphosphate nhờ hoạt hóa guanylate cyclase hòa tan (Biểu đồ 1.13). cGMP gây giãn mạch mạnh nên khi nồng độ NO giảm sẽ khiến cho cGMP giảm, gây tăng nguy cơ co mạch máu. Hiện tượng này thường xảy ra khi chức năng tế bào nội mạc bị tổn thương nên cùng với rối loạn lipid máu, giảm NO là một yếu tố nguy cơ cho bệnh mạch vành. Ngoài ra, NO còn có vai trò như một thông điệp trong nhiều quá trình sinh học liên quan đến điều hoà thông tin thần kinh, hoạt động kháng vi sinh vật, thông khí, bài tiết hormone, đáp ứng viêm và miễn dịch [33].



**Biểu đồ 1.14.** Tổng hợp NO trong nội mạc mạch máu và sự khuếch tán vào tế bào cơ trơn, dẫn đến tăng tổng hợp GMP vòng [33].

Một cơ chế khác mà ADMA gây tổn thương nội mạc là do nó ức chế hoạt động của các tế bào gốc nội mạc (endothelial progenitor cell- EPC), làm ảnh hưởng tới hiệu quả tái tạo của tế bào gốc nội mạc [181].

Ở thận, NO đóng vai trò chính trong việc điều hòa chức năng thận. NO cũng là yếu tố hàng đầu điều hòa huyết áp ở thận. NO gây dẫn mạch ở cả động mạch đến và động mạch đi, làm tăng MLCT. NO ngăn chặn sự tái hấp thu  $\text{Na}^+$  ở phần lên của ống lượn, ống lượn xa và ống góp. Tác dụng này còn phối hợp với hệ renin-angiotensin vì NO có ảnh hưởng lên sự bài tiết renin. Nhiều nghiên cứu phân tử đã ủng hộ cho ý kiến rằng NO có tính bảo vệ thận [181].

Vì ADMA là một chất ức chế trên chất nền NOS nên không loại trừ khả năng ADMA có thể làm thay đổi hoạt động của các enzyme chuyển hóa arginine khác như glycine amidinotransferase (enzyme giới hạn tốc độ tổng hợp creatine), arginase (enzyme đầu tiên của vòng ure)...và tham gia vào một số hiệu quả không liên quan tới ức chế NOS [40].

#### **1.4.2. Hoạt động của ADMA ở thận**

Như được trình bày ở trên, sự tổng hợp NO cần có enzyme NOS. Tuy nhiên ADMA lại ức chế hoạt động của NOS dẫn đến làm giảm nồng độ của NO. Như vậy ADMA có lẽ được xem là chất ức chế (điều hòa) quan trọng nhất đối với NO của thận.

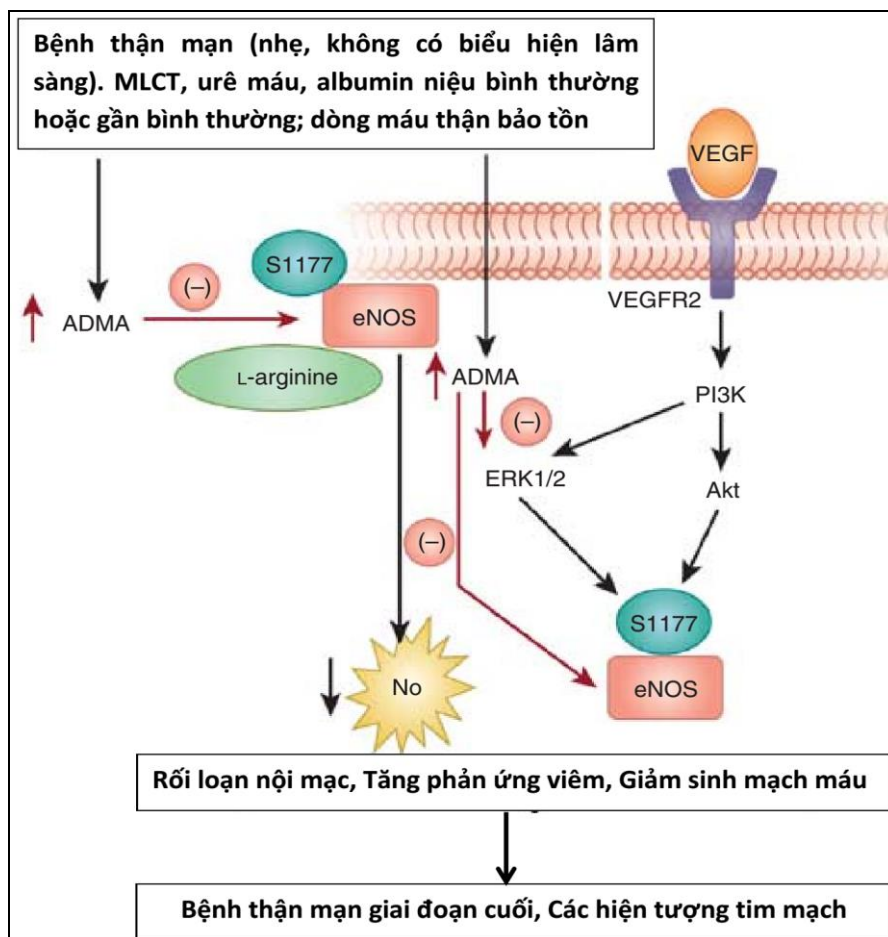
Trên thực nghiệm, khi bơm một liều ADMA ngoại sinh vào cơ thể người khỏe mạnh đã làm tăng đột ngột nồng độ ADMA huyết tương dẫn đến sự giảm dòng huyết tương và tăng sức cản của mạch máu phụ thuộc vào liều ở thận trong lúc MLCT vẫn không thay đổi. Ở nồng độ đạt được trong các trường hợp bệnh lý, ADMA gây co mạch thận và làm giảm dòng huyết tương ở mạch thận mà không làm thay đổi MLCT trong lúc áp lực ở mao mạch cầu thận tăng lên. Điều này làm thay đổi cấu trúc và chức năng mạch máu thận, làm lắng đọng chất béo trên thành mạch [181].

Ở người có tuổi, việc giảm nồng độ sinh học của NO được xem là yếu tố chính gây nên các thay đổi cấu trúc và chức năng của thận ở lứa tuổi này. Bên cạnh đó, ADMA còn thúc đẩy sự lão hóa của tế bào. Do đó mà ADMA được xem là yếu tố nguyên nhân của các thay đổi cấu trúc và chức năng ở người có tuổi [181].

Gần đây, nghiên cứu của Fabrice Mihout và cộng sự nhận thấy ADMA có thể gây nên bệnh thận thông qua cơ chế làm xơ hóa thận bằng sự gia tăng tổng hợp collagen và nhân tố tăng trưởng chuyển hóa beta 1 (TGF- $\beta$ 1) [105].

### 1.4.3. Vai trò của ADMA trong bệnh thận mạn và mối liên quan với các yếu tố nguy cơ tim mạch

#### 1.4.3.1. ADMA tăng gây tổn thương thận



**Biểu đồ 1.15.** Cơ chế giảm sản xuất NO do tăng nồng độ ADMA ở thận [58].

Sản xuất NO ở tế bào nội mạc bị giảm đi ở bệnh thận mạn. Một phần vì

bị giới hạn chất nền arginine nhưng cũng vì nồng độ của ADMA gia tăng gây ức chế mạnh hoạt động của NOS. Việc ức chế tổng hợp NO ở thận có thể đưa đến một số hậu quả [33]:

- Giảm dòng máu đến cầu thận kèm theo sự gia tăng đề kháng của động mạch đến và động mạch đi.

- Sự siêu lọc bị giảm, MLCT bị giảm.

- Giảm sự bài tiết renin.

- Giảm khả năng bài tiết natri trong điều kiện bình thường, THA.

- Thiếu sự kích thích cho sự vận chuyển  $\text{Na}^+$  và  $\text{HCO}_3^-$  ở ống lượn gần của cầu thận qua trung gian GMP vòng. Tạo ra các mảnh phản ứng oxy.

- Tạo ra các peroxide nitric khi tiếp xúc với các anion superoxide.

Sự gia tăng ADMA còn tạo nên xơ hóa cầu thận và mạch máu cầu thận thông qua việc tăng hoạt động của collagen I và TGF- $\beta$ 1 ở thận [94].

Như vậy, tăng ADMA có thể gây tổn thương thận vì gây THA cầu thận, tổn thương nội mạc, xơ hóa thận, ứ muối và làm lão hóa tế bào. Vì vậy, ADMA được xem là chỉ điểm sinh học cho bệnh thận.

#### *1.4.3.2. ADMA dự báo sự tiến triển và mức độ nặng của bệnh thận mạn*

Nồng độ ADMA gia tăng ở các bệnh nhân bệnh thận mạn ở giai đoạn sớm trước khi MLCT bị giảm xuống đáng kể. Sự gia tăng nồng độ của ADMA có thể giúp dự báo sự sụt giảm của MLCT [130]. Điều này cho thấy ADMA có khả năng liên quan trực tiếp đến quá trình sinh bệnh lý hơn chỉ đơn giản là một chỉ điểm của bệnh thận mạn [58].

#### *1.4.3.3. Liên quan giữa ADMA và các yếu tố nguy cơ tim mạch*

Nhiều nghiên cứu phát hiện nồng độ ADMA trong huyết tương liên quan với các YTNCTM truyền thống và không truyền thống như tuổi, giới, huyết áp, rối loạn lipid máu, đề kháng insulin, độ dày trung mạc của động mạch cảnh, thiếu máu và liên quan với các bệnh tim mạch [33],[ 148],[ 172].

ADMA được hấp thu chủ yếu bởi các tế bào nội mạc và có nồng độ ngoài tế bào cao hơn 5- 10 lần so với nội bào. Các thay đổi nhẹ về nồng độ ADMA huyết tương đủ để làm thay đổi có ý nghĩa nồng độ ADMA nội bào,

làm thay đổi sự sản xuất NO, góp phần vào việc phát triển bệnh mạch vành. Trong các tình huống bệnh lý có sự gia tăng gấp 3- 9 lần nồng độ ADMA huyết tương. Điều này có thể gây ức chế sự sản xuất NO từ 30%- 70% [33].

Sự giảm sút sản xuất NO ở một số nội mạc dẫn đến các hiệu quả mạch máu ngược lại như rối loạn điều hoà huyết áp, hạn chế sự dẫn mạch, mất hoạt động kháng huyết khối, gây nên các vấn đề về đông máu, tiêu sợi huyết và ức chế ngưng tập tiểu cầu. Hiệu quả của ADMA trên sự chuyển hoá Arginine-NO đặc biệt quan trọng ở bệnh thận mạn khi có các tình huống đi kèm với tổn thương thành mạch như tăng cholesterol máu, THA, hút thuốc lá, ĐTĐ và béo phì [33]. Vì vậy, tăng ADMA là một YTNCTM.

#### *1.4.3.4. Ứng dụng của ADMA trong bệnh thận mạn*

Tăng ADMA gây ức chế sản xuất NO từ đó gây tổn thương thận do THA cầu thận, tổn thương nội mô, giữ muối và lão hóa tế bào. Bên cạnh đó, ADMA còn liên quan tới chuyển hóa của yếu tố chuyển dạng cho phát triển  $\beta$  (*transforming growth factor* hay TGF-  $\beta$ ) và yếu tố nhân  $\kappa B$  (*nuclear factor- $\kappa B$*  hay NF-  $\kappa B$ ) gây tổn thương xơ hóa nội mô cầu thận. Do đó ADMA có thể được dùng như một chỉ điểm cho sự tổn thương và tiên triển của bệnh thận mạn, cũng như là mục tiêu của điều trị ở các bệnh nhân này [57],[ 83].

Tuy nhiên, nồng độ ADMA có thể tăng trong một số các bệnh lý khác liên quan tới rối loạn chức năng nội mạc. Bên cạnh đó, việc đo lường nồng độ ADMA cần có phương tiện phù hợp nên các khuyến cáo về việc định lượng thường qui ADMA cho bệnh nhân bệnh thận mạn vẫn chưa được đưa ra.

### **1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE Ở BỆNH THẬN MẠN**

Kể từ khi Patrick Vallance và các cộng sự mô tả về cấu trúc phân tử của ADMA vào 1992 [167], đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới về chất này trong các tình huống bệnh thận mạn cũng như bệnh tim mạch. Các nghiên cứu về ADMA trong bệnh thận mạn rất đa dạng và một số đã được ứng dụng trên

thực tế lâm sàng. Tuy nhiên, hiện tại ở trong nước chưa có nghiên cứu về ADMA được công bố.

Năm 1996, R. J. MacAllister khảo sát nồng độ dimethyl-L-arginine trong huyết tương bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối [96] ở 9 người khỏe mạnh đối chứng và 10 người bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Kết quả cho thấy ở nhóm đối chứng, nồng độ trung bình trong huyết tương của ADMA là  $0,36 \pm 0,09 \mu\text{mol/L}$ . Ở các bệnh nhân bệnh thận mạn, nồng độ ADMA là  $0,9 \pm 0,08 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ). Như vậy, nghiên cứu này cho thấy sự gia tăng nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn khi so sánh với nhóm chứng.

Năm 2003, Fleck C. và cộng sự [53] tiến hành nghiên cứu trên 221 bệnh thận mạn ở các giai đoạn khác nhau, bệnh thận mạn giai đoạn cuối, bệnh nhân sau ghép thận và 26 người đối chứng. Nồng độ ADMA được dùng để đánh giá sự tương quan với huyết áp, các hiện tượng tim mạch, rối loạn chức năng nội mạc và tình trạng ĐTĐ. Kết quả cho thấy nồng độ ADMA gia tăng có ý nghĩa ở tất cả các bệnh nhân khi so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh (ADMA:  $1,04 \pm 0,04 \mu\text{mol/L}$  so với  $0,66 \pm 0,04 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p < 0,001$ ).

Gần đây, nghiên cứu của Tri P. Asmarawati (2016) trên bệnh thận mạn giai đoạn 3 đến giai đoạn 5 cho thấy nồng độ ADMA huyết tương ở các giai đoạn sau đều tăng cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm trước. Tác giả kết luận rằng, nồng độ ADMA huyết tương có khuynh hướng tăng khi chức năng thận giảm [35].

Có nhiều nghiên cứu cho thấy ADMA là chỉ điểm cho chẩn đoán và tiên tri của bệnh thận mạn.

Nghiên cứu của Danilo Fliser (2005) [66] ở 227 bệnh nhân tương đối trẻ ( $45,7 \pm 12,6$  tuổi) có bệnh thận không do ĐTĐ từ mức độ nhẹ tới vừa cho thấy nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn tương quan một cách ý nghĩa với nồng độ creatinine huyết thanh ( $r=0,595$ ), MLCT ( $r=0,591$ ), tuổi ( $r=0,281$ ) và protein niệu ( $r=0,184$ ) (tất cả đều có  $p < 0,01$ ). Phân tích hồi qui Cox cho thấy nồng độ

ADMA có OR=1,47 (khoảng tin cậy 95% từ 1,12- 1,93 đối với mỗi sự gia tăng 0,1  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p<0,006$ ) là yếu tố dự báo độc lập cho sự tiến triển của bệnh.

Nghiên cứu này kết luận ADMA liên quan có ý nghĩa với sự tiến triển của bệnh thận mạn không do ĐTĐ. Do đó, hạ thấp nồng độ ADMA có lẽ là một mục tiêu điều trị mới để ngăn chặn sự tiến triển của tổn thương thận.

Jaromír Eiselt (2014) công bố nghiên cứu ở 181 bệnh thận mạn không lọc máu giai đoạn 3-5 và 46 người đối chứng. Các bệnh nhân được đánh giá ở các thời điểm lúc bắt đầu nghiên cứu, lúc 6 tháng và 12 tháng. Khi đánh giá mô hình hồi quy đa biến ( $R^2=0,49$ ,  $p<0,0001$ ) thì sự tương tác giữa MLCT cao hơn (ví dụ  $>25$  ml/ph/ $1,73$  m<sup>2</sup>) và nồng độ ADMA cao hơn ( $p=0,02$ ) cho phép dự báo sự sụt giảm nghiêm trọng nhất của MLCT mỗi năm. Nghiên cứu này kết luận rằng nồng độ ADMA là một yếu tố dự báo mạnh về sự tiến triển của bệnh thận mạn ở các bệnh nhân có MLCT giữa 25- 40 ml/ph/ $1,73$  m<sup>2</sup> [61].

Tse-Min Lu và cộng sự (2011) đánh giá mối liên quan giữa ADMA huyết tương và dự hậu lâu dài trong một nghiên cứu đoàn hệ ở các bệnh thận mạn giai đoạn 3-4. Kết quả cho thấy nồng độ ADMA ở các bệnh nhân có protein niệu cao hơn có ý nghĩa so với ở các bệnh nhân không có protein niệu. Nồng độ ADMA tương quan có ý nghĩa với MLCT. Phân tích đa biến Cox cho thấy cứ tăng 0,1  $\mu\text{mol/L}$  của ADMA liên quan với tăng 37% tử vong do tất cả các nguyên nhân, nhồi máu cơ tim không tử vong và đột quy. Do đó, nồng độ ADMA cao hình như là một yếu tố dự báo độc lập cho dự hậu lâu dài [93].

Người ta cũng thấy có sự gia tăng ADMA ở bệnh thận mạn giai đoạn đầu.

Jan T. Kielstein và cộng sự nghiên cứu nồng độ ADMA với một số YTNCTM truyền thống ở 44 bệnh thận mạn không hút thuốc lá và không điều trị ở các giai đoạn khác nhau. Nồng độ ADMA được ghi nhận cao hơn ở tất cả các bệnh nhân ( $4,2\pm 0,9$   $\mu\text{mol/L}$ ) so với chứng ( $4,0\pm 0,7$   $\mu\text{mol/L}$ ) ( $p<0,0001$ ). Tuy nhiên, nồng độ ADMA là tương tự ở các bệnh nhân có cùng chức năng thận bình thường, bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và bệnh nhân suy

thận tiến triển. Hơn nữa, nồng độ ADMA gia tăng cùng mức độ ở bệnh nhân có HA bình thường (ADMA  $4,0 \pm 0,8 \mu\text{mol/L}$ ) và bệnh nhân THA (ADMA  $4,2 \pm 0,9 \mu\text{mol/L}$ ) [85].

Nghiên cứu này kết luận có sự gia tăng nồng độ ADMA là chỉ điểm sinh học của XVĐM ở bệnh thận mạn giai đoạn đầu không hút thuốc lá và không ĐTĐ. Sự gia tăng sớm của ADMA có thể liên quan tới tỷ lệ bị bệnh và tỷ lệ tử vong quá mức của bệnh tim mạch do các biến chứng của XVĐM ở bệnh thận mạn.

Giovanni Tripepi và cộng sự (2005) nghiên cứu sự tương tác giữa các chỉ điểm sinh học của viêm (CRP và Interleukin-6) với nồng độ ADMA để giải thích tử vong và các hiện tượng tim mạch về lâu dài ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Các phân tích số liệu cho thấy tỉ suất rủi ro được điều chỉnh (HR) cho tử vong là 2,18 (khoảng tin cậy 95% từ 1,34-3,54) và dự hậu tim mạch là 2,59 (khoảng tin cậy 95% từ 1,47- 4,55) ở bệnh nhân có CRP và ADMA trên mức trung vị. Nghiên cứu này hỗ trợ cho giả thuyết rằng sự viêm khuếch đại nguy cơ tử vong và các hiện tượng tim mạch liên quan với nồng độ ADMA tăng cao ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối [162].

Phân tích tổng hợp từ 22 nghiên cứu tiền cứu của Peter Willeit liên quan đến 19842 người tham gia từ năm 1970-2015 cho thấy khi so sánh giữa những người có nồng độ ADMA cao nhất với người có ADMA thấp nhất thì nguy cơ tương đối (RR) kết hợp là 1,42 (95% khoảng tin cậy: 1,29-1,56) đối với bệnh tim mạch; 1,39 đối với bệnh mạch vành (1,19-1,62) và 1,60 đối với đột quỵ (1,33-1,91). Các kết quả cũng tương tự ở những người tham gia có bệnh từ trước. Nghiên cứu này kết luận rằng có sự liên quan giữa nồng độ ADMA và các kết quả tim mạch ở các tình huống khác nhau [172].



## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

##### 2.1.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành từ tháng 4/2012- 4/2016 tại các khoa Nội, khoa Ngoại và Khoa Khám Bệnh-Cấp cứu, Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Huế.

##### 2.1.2. Quần thể nghiên cứu

###### 2.1.2.1. Phương pháp chọn mẫu

Nghiên cứu được thực hiện trên các bệnh nhân bệnh thận mạn đến khám và điều trị tại các khoa lâm sàng Bệnh viện Trung Ương Huế.

- Cỡ mẫu: theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ.

$$N = Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

Z: với mức ý nghĩa  $\alpha = 5\%$  thì  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ .

p: tỷ lệ của một nghiên cứu trước đó.

$P_{ADMA} = 0,56$  (theo nghiên cứu của Tetty Hendrawati, tỷ lệ tăng ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn là 56%).

d: là độ chính xác mong muốn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn  $d = 0,08$ .

Đưa vào công thức ta có:

$$N_{ADMA} = 1,96^2 \cdot \frac{0,56(1-0,56)}{0,08^2} \approx 148$$

Như vậy, cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi  $N > 148$ . Thực tế, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu 176 bệnh nhân.

### 2.1.2.2. Đối tượng nghiên cứu

Tổng cộng có 240 người được chia làm 2 nhóm:

- **Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn:** gồm 176 người bị bệnh viêm cầu thận mạn và bệnh thận-bể thận mạn do sỏi được khám, điều trị nội trú và ngoại trú. Tất cả đều chưa điều trị lọc máu chu kỳ. Các bệnh nhân được chia thành 5 phân nhóm theo 5 giai đoạn bệnh thận mạn dựa vào cách phân giai đoạn của NKF 2012:

- + Giai đoạn 1: 32 bệnh nhân.
- + Giai đoạn 2: 37 bệnh nhân.
- + Giai đoạn 3: 30 bệnh nhân.
- + Giai đoạn 4: 33 bệnh nhân.
- + Giai đoạn 5: 44 bệnh nhân.

- **Nhóm chứng:** 64 người khỏe mạnh (30 nam và 34 nữ).

### 2.1.2.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh thận mạn

Bệnh nhân đưa vào nghiên cứu phải thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi.  
 - Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận mạn dựa theo tiêu chuẩn của NKF-KDIGO 2012.

- Nguyên nhân bệnh thận mạn: Bệnh viêm cầu thận mạn hoặc bệnh thận-bể thận mạn do sỏi thận-tiết niệu.

- Đối với bệnh thận mạn giai 5: bệnh nhân được phát hiện bệnh thận mạn giai đoạn cuối vừa nhập viện và chuẩn bị sử dụng các phương pháp điều trị thay thế thận (lọc máu chu kỳ, lọc màng bụng hoặc ghép thận).

- Chưa điều trị bằng các thuốc có ảnh hưởng đến các biến số nghiên cứu như chỉ số huyết học, sinh hóa máu: các thuốc statin, corticoid ít nhất một tháng trước khi nghiên cứu.

- Không có các bệnh lý tai biến mạch máu não, viêm gan, bệnh ác tính, bệnh hệ thống và ĐTĐ.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### 2.1.2.4. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

- Là những người khỏe mạnh.
- Tuổi: có độ tuổi tương đương với nhóm bệnh.
- Không phân biệt nghề nghiệp, trình độ học vấn, nơi cư trú.
- Đang sống làm việc, học tập và công tác bình thường.
- Không có tiền sử bệnh lý thận tiết niệu, bệnh lý gan mật và cơ xương khớp.
- Không có dấu hiệu nhiễm trùng, viêm.
- Không uống rượu và hiện tại không mang thai.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### 2.1.2.5. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng

- Đợt cấp suy thận mạn.
- Sốt bất kể do nguyên nhân gì.
- Bệnh nhân có các bệnh kèm theo như ĐTĐ, tai biến mạch máu não, viêm khớp, bệnh hệ thống, chấn thương, phẫu thuật, ung thư.
- Bệnh nhân đang dùng các thuốc ảnh hưởng đến bài tiết creatinine của ống thận như cimetidin, trimethoprim.
- Bệnh nhân nghiện ma túy, lạm dụng rượu, có thai.
- Bệnh nhân hiện đang dùng các thuốc nhóm statin, corticoid.
- Bệnh nhân bị các rối loạn về tâm thần không đủ khả năng để trả lời các câu hỏi cần thiết trong hỏi bệnh và thăm khám lâm sàng.

#### 2.1.2.6. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn

Dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn của Hội Thận Học Hoa Kỳ 2012 (NKF/KDIGO) [112]. Bệnh nhân được xem là có bệnh thận mạn nếu có:

*\*Tổn thương thận kéo dài trên 3 tháng*

- Albumin niệu (albumin niệu  $\geq 30$  mg/24 giờ; tỉ albumin/ creatinine  $\geq 30$  mg/g (hoặc  $\geq 3$  mg/mmol).
- Có hồng cầu niệu.
- Các bất thường về điện giải do rối loạn chức năng ống thận.

- Các bất thường được phát hiện qua khai thác tiền sử.
- Cấu trúc bất thường của thận trên các xét nghiệm hình ảnh (siêu âm, chụp cắt lớp, chụp cộng hưởng từ, chụp mạch) cho thấy:
  - + Loạn sản thận, thận ú nước, sẹo ở vỏ thận do nhồi máu hoặc viêm thận-bể thận, hẹp động mạch thận.
  - + Kích thước giảm đều hoặc không đều cả hai bên, nhu mô thận tăng âm khó phân biệt ranh giới giữa nhu mô thận và đài bể thận.
  - + Hoặc đo trên siêu âm chiều dài thận <10 cm, đo trên X-quang chiều dài thận <3 đốt sống.

*\*Và/hoặc có MLCT  $\leq 60$  ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> từ 3 tháng trở lên.*

#### 2.1.2.7. Chẩn đoán nguyên nhân bệnh thận mạn

*\* Để chẩn đoán nguyên nhân bệnh thận mạn cần dựa vào [12],[ 112]*

- Tiền sử bệnh.
- Bệnh sử.
- Triệu chứng lâm sàng.
- Triệu chứng cận lâm sàng: xét nghiệm nước tiểu, sinh hóa máu và siêu âm hoặc X quang thận - tiết niệu.

*\* Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn nguyên phát [2],[ 12]:*

- Có tiền sử viêm cầu thận hoặc hội chứng thận hư.
- Protein niệu (>1 g/24 giờ).
- Hồng cầu niệu, thường là vi thể.
- Phù: thường trong đợt tiến triển, giai đoạn ổn định có thể không phù.
- THA.
- Có thể giảm MLCT.
- Hai thận kích thước có thể nhỏ hơn bình thường (chiều dài <10 cm), bờ đều, nhu mô thận tăng âm, đài bể thận không biến dạng (đánh giá bằng phương pháp siêu âm thận - tiết niệu).

\* *Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận-bể thận mạn do sỏi* [12],[ 112]

Chẩn đoán dựa vào tiền sử, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

- Bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng hệ tiết niệu tái phát nhiều lần.

- Có sỏi là yếu tố thuận lợi làm nghẽn.

- Thiếu máu hoặc THA.

- MLCT bình thường hoặc giảm.

- Thận teo nhỏ không đối xứng, bờ gồ ghề, lồi lõm không đều hoặc dẫn đài-bể thận kèm theo có sỏi bể thận, niệu quản phát hiện trên các xét nghiệm hình ảnh siêu âm, X quang, MRI.

#### 2.1.2.8. *Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn*

\*Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn dựa vào MLCT ước tính. Trong nghiên cứu này chúng tôi ước tính MLCT dựa vào công thức CKD-EPI 2009 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - 2009) [112].

$$MLCT (ml/ph/1,73m^2) = 141 \times \min(Scr/k, 1)^\alpha \times \max(Scr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{tuổi} \times 1,018 \text{ (nếu là nữ)}$$

Trong đó:

**Scr:** nồng độ creatinine huyết thanh (mg/dL)

**k:** nữ = 0,7 ; nam = 0,9

**$\alpha$ :** nữ = - 0,329; nam = - 0,411

**min:** số nhỏ nhất của Scr/k hoặc = 1

**max:** số lớn nhất của Scr/k hoặc = 1

**Tuổi:** tính theo năm

**Đổi đơn vị của creatinine huyết thanh:**  $\mu\text{mol/L} \times 0,0113 = \text{mg/dL}$ .

\* Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn

Theo Hội thận học Hoa Kỳ 2012 (NKF/KDIGO-2012), bệnh thận mạn được phân thành 5 giai đoạn dựa vào MLCT như sau:

**Bảng 2.1. Các giai đoạn của bệnh thận mạn [112]**

<b>Giai đoạn</b>	<b>MLCT (ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Mô tả</b>
G1	≥90	Bình thường hoặc cao
G2	60-89	Giảm nhẹ
G3a	45-59	Giảm nhẹ-trung bình
G3b	30-44	Giảm trung bình-nặng
G4	15-29	Giảm nặng
G5	<15	Suy thận

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Phương pháp nghiên cứu**

Phương pháp nghiên cứu là phương pháp mô tả cắt ngang có đối chứng.

### **2.2.2. Phương tiện nghiên cứu**

- Máy xét nghiệm sinh hóa máu:

+ Máy Cobas 6000 được dùng để xét nghiệm các chỉ số sinh hóa.

+ Máy xét nghiệm sinh hóa miễn dịch EVOLIS<sup>TM</sup> TWIN PLUS được dùng để định lượng ADMA huyết tương

+ Các xét nghiệm sinh hóa tiến hành tại khoa Hóa sinh Bệnh viện Trung ương Huế.

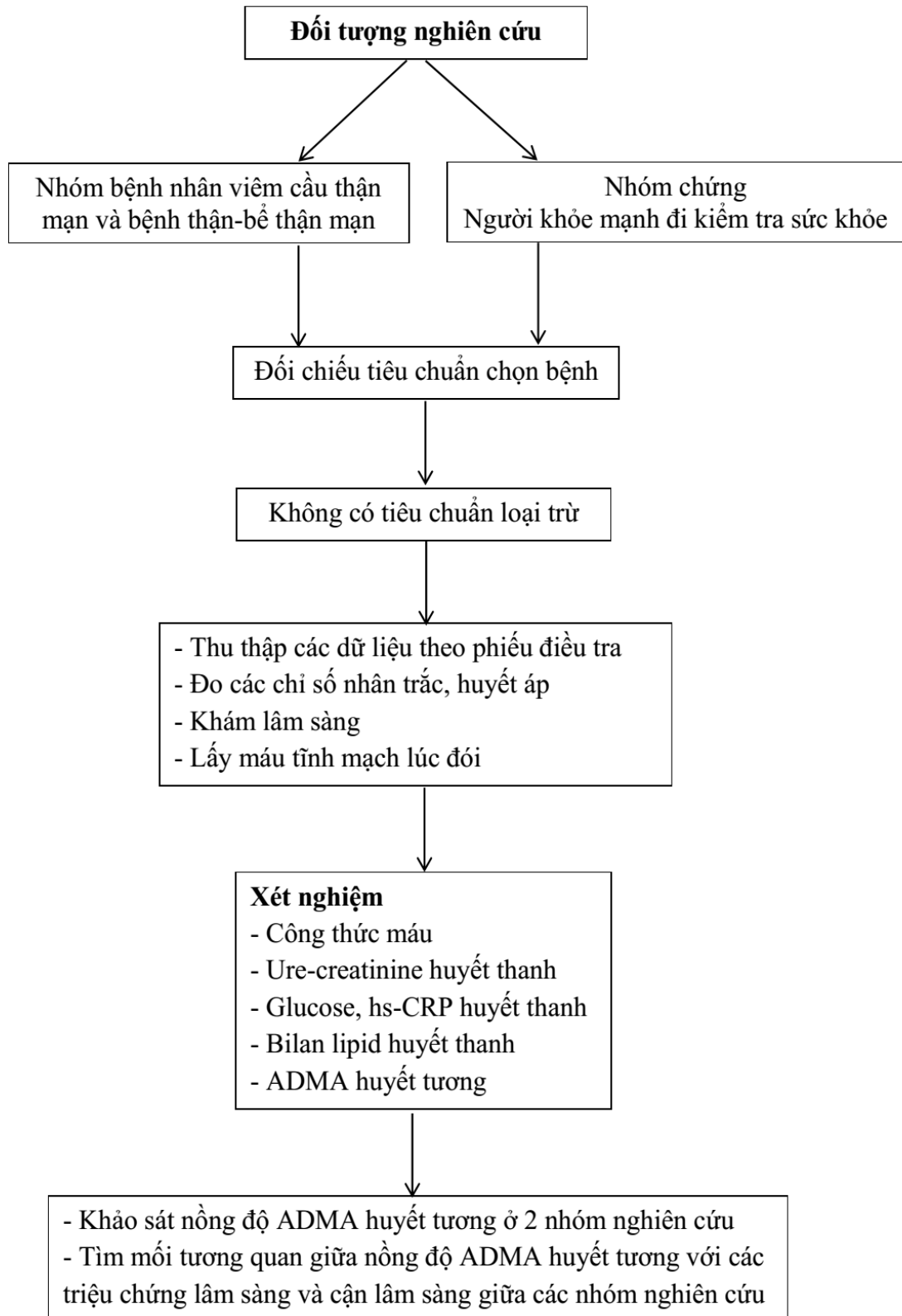
+ Các xét nghiệm huyết học được thực hiện tại khoa Huyết học Bệnh viện Trung ương Huế.

- Thước đo chiều cao

- Cân bàn: hiệu Nhơn Hòa, Việt Nam

- Máy đo huyết áp: đồng hồ hiệu ALPK2 Nhật Bản

### 2.2.3. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu



*Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu*

## 2.2.4. Lập bệnh án theo mẫu nghiên cứu (phụ lục 1)

### 2.2.5. Các biến số lâm sàng

- Các chỉ số nhân trắc: Chiều cao, cân nặng, BMI.
- Huyết áp

#### 2.2.5.1. Đo chiều cao, cân nặng, BMI

- Đo chiều cao: sử dụng thước gắn vào tường.

Bệnh nhân đứng thẳng, mặt nhìn về phía trước, chân không mang dép, hai đầu gối khép sát nhau, hai gót chân sát vào tường và mặt đất. Ba điểm chạm thành sau của thước là cằm, mông và gót chân.

Đơn vị chiều cao là cm. Đo chiều cao chính xác đến 1 cm.

- Đo cân nặng: sử dụng bàn cân bàn có khắc vạch trên bàn cân, mỗi vạch tương ứng 0,1 kg; sai số không quá 0,2 kg; đã được hiệu chỉnh với các cân khác.

Đặt cân ở vị trí ổn định, chỉnh kim về vạch 0. Bệnh nhân mặc quần áo nhẹ, không đội mũ, không mang các vật nặng khác.

Đơn vị cân nặng là kg. Đo cân nặng chính xác đến 0,5 kg.

- Tính chỉ số khối cơ thể (BMI): cân nặng (kg)/ (chiều cao)<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>).
- Phân loại BMI theo tiêu chuẩn của Tổ Chức Y Tế Thế Giới áp dụng cho người Châu Á [76].

**Bảng 2.2.** Phân loại BMI áp dụng cho người Châu Á [76]

<i>Phân loại</i>	<i>Gầy</i>	<i>Bình thường</i>	<i>Thừa cân</i>	<i>Béo phì độ I</i>	<i>Béo phì độ II</i>
<i>BMI</i>	<i>&lt;18.5</i>	<i>18.5-22.9</i>	<i>23.0-24.9</i>	<i>25.0-29.9</i>	<i>≥30.0</i>

#### 2.2.5.2. Đo huyết áp

- Sử dụng máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALPK2 của Nhật Bản đã được hiệu chỉnh với máy đo thủy ngân.

- Bệnh nhân được nghỉ 5-10 phút trước khi đo, tư thế ngồi tay ngang mặt bàn, đo tối thiểu 2 lần, cách nhau 2 phút, lấy trị số trung bình.



- Máy đo huyết áp có chiều rộng của băng quấn bằng 2/3 chiều dài cánh tay, chiều dài túi hơi ít nhất phải quấn hết 2/3 chu vi cánh tay, băng được quấn trên nếp gấp khuỷu tay khoảng 2,5 cm. Khi đo bơm nhanh thêm 30 mmHg trên mức áp lực đủ làm mất mạch quay và xả hơi với tốc độ trung bình 2-3 mmHg/giây.

- Đo bằng phương pháp nghe. Huyết áp được đo cả 2 tay và chọn trị số cao hơn. Huyết áp tâm thu được chọn khi xuất hiện tiếng đập thứ nhất nghe được trong khi đo. Huyết áp tâm trương là áp lực khi các tiếng đập biến mất.

- Đơn vị biểu thị huyết áp: mmHg.

- Thời điểm đo huyết áp: bệnh nhân nghỉ ngơi, không hoạt động mạnh ít nhất 15 phút, không hút thuốc lá hoặc sử dụng các thuốc kích thích giao cảm [173].

- Tiêu chuẩn chẩn đoán THA [1],[11]:

**Bảng 2.3. Phân mức HA [11]**

<b>Phân độ THA</b>	<b>HATT (mmHg)</b>	<b>HATTr (mmHg)</b>
<b>Tối ưu</b>	<120	<80
<b>Bình thường</b>	120- 129	80- 84
<b>Bình thường cao</b>	130- 139	85- 89
<b>THA độ 1</b>	140- 159	90- 99
<b>THA độ 2</b>	160- 179	100- 109
<b>THA độ 3</b>	≥180	≥110
<b>THA tâm thu đơn độc</b>	≥140	<90

\* *HATT: Huyết áp tâm thu, HATTr: Huyết áp tâm trương*

- Bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp khi HATT ≥140 và/hoặc HATTr ≥90 mmHg.

### **2.2.6. Các biến số cận lâm sàng**

- Các chỉ số huyết học: Hồng cầu, bạch cầu, hemoglobin (Hb) và hematocrit (Hct).

- Các chỉ số sinh hóa máu: ure, creatinine, glucose, hs-CRP, C-TP, LDL-C, HDL-C, TG.

- ADMA huyết tương

### 2.2.6.1. Quy định thời gian lấy máu

Lấy máu trước 9 giờ sáng, khi bệnh nhân chưa ăn sáng và sau 8 giờ nhịn đói, bệnh nhân không được sử dụng các chất ảnh hưởng đến glucose máu trong vòng ít nhất 8 giờ.

### 2.2.6.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu

Áp dụng phân loại của Bộ Y Tế và Tổ Chức Y Tế Thế Giới về mức độ thiếu máu ở người lớn dựa trên nồng độ hemoglobin máu [30],[174].

**Bảng 2.4.** Phân loại mức độ thiếu máu dựa trên nồng độ hemoglobin máu [171]

Phân loại Nồng độ Hb (g/L)	Không thiếu máu	Thiếu máu		
		Nhẹ	Vừa	Nặng
<b>Phụ nữ không có thai</b> (≥15 tuổi)	≥120	110- 119	80- 109	<80
<b>Đàn ông</b> (≥15 tuổi)	≥130	110- 129	80- 109	<80

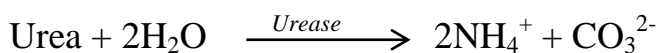
### 2.2.6.3. Phương pháp xét nghiệm ure huyết thanh

- Công cụ thực hiện: máy Cobas

- Mẫu máu: lấy máu tĩnh mạch lúc đói, khoảng 2 ml không có chất chống đông.

- Nguyên lý phản ứng: sử dụng phương pháp động học (UV) dùng enzyme. Sự chuyển  $\text{NADH}^+$   $\longrightarrow$   $\text{NAD}^+$  làm giảm mật độ quang. Sự giảm này tỉ lệ thuận với nồng độ ure trong huyết thanh.

- Nguyên tắc phản ứng:



*Thuốc thử*

Tris buffer 100 mmol/L

NADH ≥0,26 mmol/L

2- Oxoglutarate ≥9.8 mmol/L

Urease ≥7,76 kU/L

Tetra–Sodium diphosphate 10 mmol/L          ADP  $\geq 2,6$  mmol/L  
 EDTA 2,65 mmol/L                                  GLDH  $\geq 0,16$  kU/L

- Giá trị tham khảo: Người lớn: 2,8-7,2 mmol/L

#### 2.2.6.4. Kỹ thuật xét nghiệm creatinine huyết thanh

- Công cụ thực hiện: máy Cobas

- Mẫu máu: lấy khoảng 2 ml huyết thanh không dùng mẫu có bilirubin cao.

- Nguyên lý [15]: Xét nghiệm so màu động học theo phương pháp Jaffé.

Trong dung dịch kiểm creatinine tạo nên một hợp chất màu vàng cam với acid picric. Cường độ màu tỷ lệ thuận với nồng độ creatinine có trong huyết thanh. Xét nghiệm sử dụng “rate-blanking” để giảm thiểu nhiễu do bilirubin. Để hiệu chỉnh phản ứng không đặc hiệu gây ra do các chất tạo sắc giả creatinine trong huyết thanh/huyết tương, bao gồm các protein và ketone,

Sự hấp thụ màu được đo ở kết quả cho huyết thanh hoặc huyết tương được hiệu chỉnh với  $-26 \mu\text{mol/L}$ , bước sóng 520/800 nm, cường độ màu tỉ lệ với nồng độ creatinine trong mẫu.

- Nguyên tắc phản ứng:

Creatinin + Picric Acid  $\longrightarrow$  phức hợp picrate creatinine (màu vàng cam)

- Thuốc thử: có sẵn để dùng theo KIT, lưu trữ ở nhiệt độ  $2-8^{\circ}\text{C}$

**Bảng 2.5. Giá trị tham chiếu của creatinine máu [15]**

Loại mẫu	Đối tượng	Giá trị
<i>Huyết thanh</i>	Nữ	44 - 80 $\mu\text{mol/L}$
	Nam	62 -106 $\mu\text{mol/L}$

#### 2.2.6.5. Kỹ thuật định lượng hs-CRP huyết thanh

+ Mẫu bệnh phẩm: Huyết thanh

+ Nguyên lý định lượng hs-CRP huyết thanh [16]:

hs-CRP được định lượng bằng phương pháp vi hạt đo độ đục miễn dịch tăng cường.

Kháng thể kháng CRP trong thuốc thử kết hợp với CRP trong mẫu

bệnh phẩm tạo thành phức hợp miễn dịch kháng nguyên-kháng thể khiến dung dịch phản ứng có độ đục. Nồng độ CRP trong huyết thanh tỷ lệ thuận với độ đục do phức hợp miễn dịch kháng nguyên- kháng thể tạo ra.

+ Phương tiện và hóa chất:

- Phương tiện: máy xét nghiệm Cobas.

- Hóa chất: hóa chất xét nghiệm hs-CRP, chất chuẩn hs-CRP, chất kiểm tra chất lượng hs-CRP. Thuốc thử được cung cấp bởi hãng Beckman Coulter.

+ Các bước tiến hành

- Máy phân tích cần chuẩn bị sẵn sàng để thực hiện phân tích mẫu: máy đã được cài đặt chương trình xét nghiệm hs-CRP. Máy đã được chuẩn với xét nghiệm hs-CRP. Kết quả kiểm tra chất lượng với xét nghiệm hs-CRP đạt yêu cầu không nằm ngoài dải cho phép và không vi phạm luật kiểm tra chất lượng.

- Nạp mẫu bệnh phẩm vào máy phân tích và ra lệnh cho máy phân tích.

- Đợi máy phân tích mẫu bệnh phẩm theo chương trình của máy.

- Ghi nhận kết quả hs-CRP huyết thanh của mẫu bệnh phẩm.

- Đánh giá nguy cơ bệnh tim mạch của hs-CRP theo hướng dẫn của Hoa Kỳ [125]:

**Bảng 2.6.** Nguy cơ bệnh tim mạch theo nồng độ hs-CRP [125]

<b>Nguy cơ bệnh tim mạch</b>	<b>Nồng độ hs-CRP</b>
<b><i>Bình thường</i></b>	<1,0 mg/dL
<b><i>Trung bình</i></b>	1,0-3,0 mg/dL
<b><i>Cao</i></b>	>3,0 mg/dL

#### 2.2.6.6. Kỹ thuật định lượng cholesterol huyết thanh

\* Nguyên lý xét nghiệm

Phương pháp so màu dùng enzyme.

Cholesterol ester bị thủy phân bởi enzym cholesterol esterase sinh ra

cholesterol và axit béo tự do. Cholesterol oxidase xúc tác quá trình oxy hóa cholesterol thành cholest-4-en-3-one và hydrogen peroxide. Dưới sự hiện diện của peroxidase, hydrogen peroxid tạo thành tác động lên sự bắt cặp oxy hóa giữa phenol và 4-aminophenazone tạo thành quinone-imine có màu đỏ.

Cường độ màu tỷ lệ thuận với nồng độ cholesterol.

Đánh giá theo bảng phân loại rối loạn lipid máu ở người lớn ATP III (Adult Treatment Panel III) [59],[ 110].

**Bảng 2.7.** Phân loại ATPIII về nồng độ cholesterol toàn phần [59],[ 110]

Giá trị (mmol/L)	Phân loại
<5,18	Bình thường
5,18 - 6,19	Cao giới hạn
≥6,20	Cao

#### 2.2.6.7. Kỹ thuật định lượng HDL-C huyết thanh

\* Nguyên lý xét nghiệm [74]

Phương pháp so màu dùng enzyme.

Khi có mặt các ion magne, dextran sulfate tạo ra các phức hợp tan trong nước một cách chọn lọc.

Nồng độ cholesterol trong HDL-C được xác định theo phương pháp bắt cặp cholesterol esterase và cholesterol oxidase với polyethylene glycol (PEG) tạo thành nhóm amin (khoảng 40%).

Các cholesterol ester bị phá vỡ liên kết tạo thành cholesterol và các axit béo tự do bởi enzym cholesterol esterase.

Khi có mặt oxy, cholesterol bị oxy hóa bởi cholesterol oxidase tạo thành  $\Delta^4$ -cholestenone và hydrogen peroxide.

Khi có mặt peroxidase, hydrogen peroxide tạo ra sẽ phản ứng với 4-amino-antipyrine và sodium N-(2hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyaniline (HSDA) để tạo nên một chất có màu xanh tím. Cường độ màu đậm nhạt của chất này tỷ lệ thuận với nồng độ HDL-cholesterol và được đo bằng phương pháp đo quang.

Đánh giá theo bảng phân loại ATPIII [59],[ 110].

**Bảng 2.8.** Phân loại ATPIII về nồng độ HDL-C huyết thanh [59],[ 110]

Giá trị, mg/dL (mmol/L)	Phân loại
<40 (<1,04)	Thấp
≥60 (≥1,55)	Cao

**2.2.6.8. Kỹ thuật định lượng LDL-C huyết thanh**

\* Nguyên lý xét nghiệm [17]

Phương pháp so màu dùng enzyme.

Các cholesterol ester bị phá vỡ liên kết tạo thành cholesterol và các axit béo tự do bởi men cholesterol esterase.

Khi có mặt oxy, cholesterol bị oxy hóa bởi cholesterol oxidase tạo thành  $\Delta^4$ -cholestenone và hydrogen peroxide.

Khi có mặt peroxidase, hydrogen peroxide tạo ra sẽ phản ứng với 4-aminoantipyrine và HSDA để tạo thành một chất có màu xanh tím. Cường độ màu tỷ lệ thuận với nồng độ -LDLcholesterol, được đo bằng phương pháp đo quang.

Đánh giá theo bảng phân loại ATPIII [59],[ 110].

**Bảng 2.9.** Phân loại ATP III về nồng độ LDL-C huyết thanh [59],[ 110]

Giá trị (mmol/L)	Phân loại
<2,59	Lý tưởng
2,59-3,34	Gần lý tưởng/Trên lý tưởng
3,35-4,12	Cao giới hạn
4,13-4,91	Cao
≥4,92	Rất cao

**2.2.6.9. Kỹ thuật định lượng glucose huyết tương**

Máu được lấy bỏ vào ống nghiệm có chất Na Fluor và chất chống đông oxalate Na. Glucose được định lượng theo phương pháp GOD- PAP (phương pháp so màu dùng enzym).

Đơn vị biểu thị: mmol/L.

Nguyên tắc: Định lượng glucose sau khi oxy-hóa bằng glucose oxidase

(GOD) cho acid gluconic và peroxid hydrogen . Peroxid hydrogen bị phân hủy bởi enzyme peroxydase tạo H<sub>2</sub>O và Oxy. Oxy tạo thành oxy hóa Phenazon Amino và phenol tạo phức màu đỏ quinonimine. Cường độ màu tỷ lệ với nồng độ glucose trong huyết tương.

Bình thường: 4,2- <5,6 mmol/L.

Tăng : ≥5,6 mmol/L.

#### 2.2.6.10. Xét nghiệm công thức máu

Công thức máu được thực hiện bằng máy đếm tự động Sysmex XS – 800i Kobe, Nhật tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Trung Ương Huế.

Phương pháp đo: Máy sử dụng phương pháp đo trở kháng của dòng điện một chiều, đo trên một thể tích cố định với nồng độ pha loãng cho trước.

Giá trị bình thường:

+ Số lượng hồng cầu: 4 – 5,8 x 10<sup>12</sup>/L; Hb : 120 – 165 g/L; Hct: 34-51%

+ Số lượng bạch cầu: 4-10 x 10<sup>9</sup>/L.

#### 2.2.6.11. Kỹ thuật định lượng ADMA huyết tương [75]

*\* Nơi tiến hành*

Thực hiện tại khoa Hóa sinh bằng máy sinh hóa-miễn dịch EVOLIS™ TWIN PLUS.

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

*\* Cách lấy bệnh phẩm và bảo quản:*

- Tiến hành lấy 2 ml máu tĩnh mạch lúc đói sau đó quay ly tâm tách lấy phần huyết tương và bảo quản ở -20<sup>0</sup>C cho tới khi tiến hành định lượng.

- Mẫu bệnh phẩm nhiễm mỡ hoặc tan máu thì loại trừ vì có thể gây sai số.

- Mẫu huyết tương EDTA và citrate được phân tích mà không pha loãng.

*\* Nguyên lý của thử nghiệm*

Thử nghiệm này dựa trên nguyên lý thử nghiệm miễn dịch hấp thụ gắn enzyme (ELISA).

- Thêm vào mẫu bệnh phẩm một chất thử hóa học đặc hiệu cho ADMA.

- Mẫu huyết tương đã xử lý cùng với kháng huyết thanh ADMA đa dòng được ủ trong các giếng của đĩa được vi chuẩn hóa (các đĩa này đã được phủ bằng dẫn xuất ADMA đánh dấu).

- Trong thời gian ủ, ADMA trong mẫu huyết tương cạnh tranh với ADMA đánh dấu trên thành giếng để gắn với các kháng thể đa dòng. ADMA trong mẫu huyết tương thế chỗ các ADMA đánh dấu đã gắn với kháng thể. Vì vậy nồng độ các kháng thể gắn vào ADMA đánh dấu sẽ tỉ lệ nghịch với nồng độ ADMA trong mẫu huyết tương.

- Tiến hành bước ủ thứ hai bằng cách thêm vào các giếng một kháng thể liên kết peroxidase để phát hiện kháng thể kháng ADMA.

- Sau khi rửa loại bỏ các phần không gắn kết với nhau thì tetramethylbenzidine được thêm vào như là một chất nền peroxidase.

- Cuối cùng phản ứng enzyme kết thúc tạo nên một dung dịch có tính axit. Bệnh phẩm chuyển từ màu xanh sang màu vàng.

- Sử dụng máy quang kế để đo mức hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 450 nm. Cường độ màu vàng tỉ lệ nghịch với nồng độ ADMA của mẫu.

Điều này có nghĩa là nồng độ ADMA càng cao trong mẫu thì càng làm giảm nồng độ ADMA gắn với kháng thể đánh dấu và làm hạ thấp tín hiệu quang học.

- Nồng độ ADMA được xác định trực tiếp từ đường biểu diễn dựa theo độ hấp thụ quang học và các giá trị nồng độ ADMA đã chuẩn hóa.

**Bảng 2.10. Chuẩn bị tiến hành thử nghiệm ELISA đo nồng độ ADMA [75]**

1. Thực hiện thử nghiệm trong phòng có nhiệt độ 15-30 <sup>0</sup> C.
2. Thêm 200 µL chất chuẩn độ, 200 µL chất chứng và 50 µL mẫu vào các ống tương ứng.
3. Thêm 150 µL chất đệm phản ứng vào ống mẫu
4. Thêm 50 µL chất thử vừa được chuẩn bị vào mỗi ống, trộn kỹ và ủ 45 phút ở nhiệt độ phòng (15-30 <sup>0</sup> C) trên máy trộn (180-240 vòng/phút).
5. Thêm 250 µL chất đệm pha loãng vào mỗi ống, trộn đều và ủ 45 phút ở nhiệt độ phòng (15-30 <sup>0</sup> C) trên máy trộn (180-240 vòng/phút).



-2x100 µl của mỗi chất đã chuẩn bị trên được sử dụng trong thử nghiệm ELISA để làm bản sao.

\* *Chuẩn bị chất làm thử nghiệm*

Chất chuẩn độ, chất chứng và mẫu được phân tích trong các ống riêng biệt.

\**Tiến hành thử nghiệm*

**Bảng 2.11.** Tiến hành thử nghiệm đo nồng độ ADMA

6. Đánh dấu vị trí của chất chuẩn độ/chất chứng/mẫu trong bản sao trên một tờ bản thảo.
7. Lấy số lượng các đĩa cần dùng từ kit. Bảo quản các đĩa còn lại ở 2-8 <sup>0</sup> C.
8. Rửa các đĩa này 5 lần bằng 250 ml chất đệm pha loãng và làm khô bằng giấy thấm.
9. Để phân tích, dùng 2x100 µL chất chuẩn độ/chất chứng/mẫu ngoài các ống và thêm vào các giếng tương ứng.
10. Thêm 100 µL kháng thể ADMA pha loãng vào mỗi giếng. Đậy đĩa lại.
11. Ủ qua đêm (15-20 giờ) ở 2-8 <sup>0</sup> C.
12. Hút lấy chất chứa trong mỗi giếng. Rửa mỗi giếng 5 lần bằng 250 µL chất đệm pha loãng.
13. Thêm 200 µL chất tiếp hợp peroxidase vào mỗi giếng.
14. Phủ đĩa chặt và ủ 1 giờ ở nhiệt độ phòng (15-30 <sup>0</sup> C) trên máy rung (180-240 vòng/phút).
15. Hút lấy chất chứa trong mỗi giếng. Rửa mỗi giếng 5 lần bằng 250 µL chất đệm pha loãng.
16. Thêm 200 µL dẫn xuất Tetramethylbenzidine vào mỗi giếng.
17. Ủ từ 6-10 phút ở nhiệt độ phòng (15-30 <sup>0</sup> C) trong chỗ tối.
18. Thêm 100 µL dung dịch kết thúc vào mỗi giếng, trộn kỹ.
19. Xác định độ hấp thụ lập tức bằng đầu đọc ELISA ở bước sóng 450 nm.

\**Khoảng giá trị tham khảo từ nhà sản xuất:*

Giá trị trung bình trong huyết tương±2SD: 0,45±0,19 µmol/L

Khoảng bình thường : 0,26-0,64 µmol/L

*\*Ngưỡng tăng nồng độ ADMA huyết tương:*

Gọi là tăng khi nồng độ ADMA huyết tương  $\geq \bar{X} + 2SD$

### **2.2.7. Phương pháp xử lý số liệu**

Để phân tích số liệu, chúng tôi sử dụng bằng phần mềm: SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences), Medcalc 12.0 và Microsoft Excel 2010 [14].

Các biến số định tính được mô tả bằng tần suất và tỷ lệ chung cho mẫu nghiên cứu, cho nhóm chứng và nhóm bệnh. Các biến số định lượng được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn (nếu phân phối chuẩn) hoặc bằng trung vị, 25% và 75% tứ phân vị (trong trường hợp phân phối không bình thường). Các thống kê mô tả biến số định lượng được thực hiện cho toàn bộ mẫu nghiên cứu, cho nhóm chứng và nhóm bệnh.

Sử dụng biểu đồ tần suất và đồ thị Q-Q để xác định xem các biến số định lượng có theo phân phối chuẩn hay không. Ngoài ra, biến số đó phải có trung vị phải nằm trong khoảng  $\pm 10\%$  trung bình thì được xem là có phân phối chuẩn.

Đối với các biến số định lượng phân phối chuẩn, sử dụng kiểm định t để so sánh sự khác biệt trung bình giữa hai nhóm. Sử dụng kiểm định ANOVA để so sánh sự khác biệt trung bình giữa các nhóm ( $\geq 3$  nhóm).

Đối với các biến số định lượng có phân phối không bình thường, sử dụng kiểm định Mann-Whitney để so sánh sự khác biệt trung vị giữa hai nhóm và sử dụng kiểm định phi tham số Kruskal-Wallis để so sánh sự khác biệt trung vị giữa các nhóm ( $\geq 3$  nhóm).

Để xác định mối tương quan, sử dụng hệ số Pearson để tìm mối liên hệ nếu phân bố chuẩn; sử dụng hệ số Spearman nếu biến số có phân phối không bình thường. Biến số kết cuộc nồng độ ADMA huyết tương được đưa vào mô hình tuyến tính cùng với các biến số độc lập tuổi, giới tính, BMI, ure huyết thanh, creatinine huyết thanh, glucose huyết tương, hs-CRP huyết thanh, bilan lipid huyết thanh, số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, Hb máu, Hct máu, THA và MLCT.

Giả thuyết Ho cho tất cả các kiểm định sẽ bị bác bỏ nếu giá trị  $p < 0,05$ .

Để ước lượng mức dự báo một hiện tượng xảy ra theo nồng độ của một chất chúng tôi sử dụng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic). Độ chính xác được đo lường bằng diện tích dưới đường cong ROC.

Xác định tần suất xuất hiện của hiện tượng tăng nồng độ ADMA huyết tương theo 1 hoặc nhiều biến số chúng tôi sử dụng mô hình hồi qui logistic nhị nguyên.

2.2.7.1. Trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh các giá trị trung bình, giá trị p, tương quan, hồi qui

- Tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn

+ Trung bình cộng: để tính trung bình cộng các dữ kiện chúng tôi tính theo công thức:

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

- So sánh trung bình 2 tổng thể và suy đoán thống kê

Công thức kiểm định t : 
$$t = \frac{\bar{X}_A - \bar{X}_B}{\sqrt{\frac{S_A^2}{n_A} + \frac{S_B^2}{n_B}}}$$

$\bar{X}_A, \bar{X}_B$  : Trung bình mẫu A và B.

$n_A$ : số cỡ mẫu của nhóm A.

$n_B$ : số cỡ mẫu của nhóm B.

$S_A^2$  phương sai nhóm A.

$S_B^2$  phương sai nhóm B.

Trong đó : 
$$S^2 = \frac{n_A S_A^2 + n_B S_B^2}{n_A + n_B - 2}$$

- So sánh 2 tỷ lệ:

Dựa vào công thức kiểm định Z:

$$Z = \frac{P_A - P_B}{\sqrt{\frac{pq}{n_A} + \frac{pq}{n_B}}}$$

$P_A$  tỷ lệ % (mắc bệnh) của nhóm nghiên cứu  $n_A$

$P_B$  tỷ lệ % (mắc bệnh) của nhóm nghiên cứu  $n_B$

$p$  và  $q$  là 2 tỷ lệ của nhóm nghiên cứu được ước lượng dựa trên 2 mẫu sau:

$$p = \frac{X_A + X_B}{n_A + n_B} \quad q = 1 - p$$

$p \geq 0,05$  : Độ tin cậy < 95%

$p < 0,05$  : Độ tin cậy > 95%

$p < 0,01$  : Độ tin cậy > 99%

$p < 0,001$  : Độ tin cậy > 99,9%

- Tìm hệ số tương quan  $r$  :

$$r = \frac{\sum x_i y_i - n \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sqrt{(\sum x_i^2 - n \bar{x}^2)(\sum y_i^2 - n \bar{y}^2)}}$$

- Phân tích hồi qui đa biến: Chọn biến phụ thuộc và các biến độc lập để đưa vào phương trình hồi qui đa biến bằng phương pháp gộp.

- Mức độ tương quan tính như sau:

$|r| > 0,7$ : tương quan chặt chẽ.       $0,5 \leq |r| \leq 0,7$ : tương quan khá chặt chẽ.

$0,3 \leq |r| < 0,5$  : tương quan vừa.       $|r| < 0,3$ : tương quan yếu.

$r > 0$ : tương quan thuận .       $r < 0$ : tương quan nghịch.

- Lập phương trình tương quan giữa hai đại lượng.

- Vẽ đường cong ROC:

Xác định mức độ giá trị của chẩn đoán dựa diện tích dưới đường cong:

0,9-1: Rất tốt.      0,8-0,9: tốt

0,6-0,7: tạm được      0,5-0,6: không có giá trị

- *Hồi quy logistic*

Phương pháp này xây dựng cho mô hình với biến dự báo là một biến nhị nguyên nhận 2 giá trị tương ứng với sự hiện diện hay vắng mặt của một đặc tính hay một kết quả cần quan tâm. Mô hình này để xem xét mối quan hệ giữa biến phụ thuộc là biến nhị phân và biến độc lập có thể là biến số định lượng hoặc biến định tính.

Xác suất tiên đoán về hài lòng theo trị số của  $x_i$  theo phương trình hồi qui logistic:

$$\text{Logit}(p) = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

a: Hằng số; b: Hệ số của biến; x: Biến số

$\text{Logit}(p) = \log(1/1-p) = \log(\text{odds})$ : Xác suất để =1 khi  $x_i$  có giá trị cụ thể

p: xác suất xuất hiện biến cố; 1-p: xác suất không có biến cố

$$\text{odds} = p/(1-p);$$

#### 2.2.7.2. *Khống chế sai số*

- Bộ công cụ được thiết kế và điều tra thử trước
- Nhóm xét nghiệm là những người có nhiều kinh nghiệm và thực hiện từ đầu đến cuối đề tài.
- Máy móc được thực hiện đồng bộ trong suốt quá trình thực hiện đề tài.

### 2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài luận án được tiến hành sau khi:

- Được sự đồng ý của trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện trung ương Huế.
- Được sự đồng ý của các đối tượng nghiên cứu, thông tin được đảm bảo giữ bí mật.

Các kỹ thuật tiến hành trong nghiên cứu không làm tổn hại đến sức khỏe, kinh tế, nhân thân, ... của đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu được giải thích đầy đủ về các kỹ thuật tiến hành trong nghiên cứu và hoàn toàn tự nguyện khi tham gia nghiên cứu. Quá trình thực hiện nghiên cứu tuân thủ đầy đủ những chuẩn mực cơ bản chung nhất về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam [11].

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

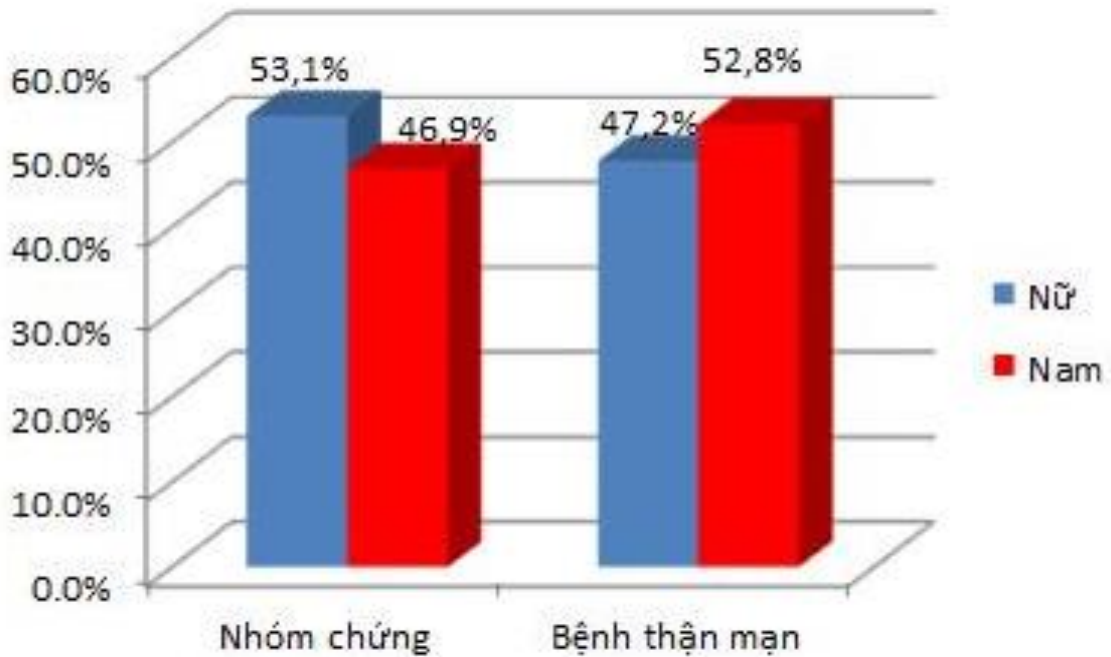
#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu tiến hành trên 240 người được chia thành 2 nhóm, nhóm chứng và nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn do sỏi thận tiết niệu hoặc do viêm cầu thận mạn, chúng tôi thu được kết quả như sau:

##### 3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

\* *Nhóm chứng:* gồm có 64 người, trong đó có 30 nam và 34 nữ.

\* *Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn:* gồm có 176 người chia thành 5 phân nhóm theo 5 giai đoạn bệnh thận mạn như phân loại của NKF.



**Biểu đồ 3.1.** Số lượng các nhóm đối tượng nghiên cứu theo giới

**Nhận xét:** Sự khác nhau về tỷ lệ giới nam và nữ ở nhóm chứng và nhóm bệnh chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

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

Nhóm nghiên cứu	Chung		Giới tính				p2
			Nữ		Nam		
	n	Tuổi $\bar{X} \pm SD$	n	Tuổi $\bar{X} \pm SD$	n	Tuổi $\bar{X} \pm SD$	
Nhóm chứng	64	50,77± 19,49	34	54,29± 19,95	30	46,77± 18,47	>0,05
Nhóm bệnh	176	54,57± 18,39	83	55,73± 17,49	93	55,54± 19,19	
<b>p1</b>	> 0,05						

p1: so sánh tuổi giữa nam với nữ; p2: so sánh tuổi giữa nhóm bệnh và chứng.

**Nhận xét:** Sự khác nhau về tuổi giữa nhóm bệnh với nhóm chứng và giữa hai giới chưa có ý nghĩa thống kê.

### 3.1.2. Đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu

#### 3.1.2.1. Đặc điểm nhân trắc của nhóm chứng và nhóm bệnh

**Bảng 3.2.** Đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
	(n=176)	(n=64)	
Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Chiều cao (cm)	156,74±10,91	159,33±9,00	>0,05
Cân nặng (kg)	50,07±8,09	53,81±9,95	<0,05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20,18±2,78	21,02±2,90	<0,05

**Nhận xét:** Sự khác nhau về chiều cao giữa nhóm bệnh và nhóm chứng chưa có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, cân nặng và BMI của nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,05).

### 3.1.2.2. Đặc điểm BMI của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.3.** Đặc điểm BMI của đối tượng nghiên cứu

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Nhóm bệnh (n=176)		Nhóm chứng (n=64)		p
	n	%	n	%	
<18,5	47	26,7	12	18,8	>0,05
18,5-22,9	104	59,7	38	59,4	>0,05
23,0-24,9	15	8,0	8	12,5	>0,05
25,0-29,9	10	5,7	6	9,4	>0,05

**Nhận xét:** Sự khác nhau về tỷ lệ theo từng khoảng giá trị nguy cơ tim mạch của BMI giữa nhóm bệnh và nhóm chứng chưa có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.4.** Đặc điểm BMI của nhóm nghiên cứu theo giai đoạn bệnh thận mạn

Nhóm nghiên cứu		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n	$\bar{X} \pm SD$	p
Nhóm chứng			64	21,02±2,90	$p_{1,2,3,4}>0,05$ $p_5<0,001$
Nhóm bệnh	Giai đoạn 1		32	21,20±2,75	
	Giai đoạn 2		37	20,73±2,25	
	Giai đoạn 3		30	21,22±3,00	
	Giai đoạn 4		33	19,53±2,98	
	Giai đoạn 5		44	18,74±2,20	

$p_x$ : so sánh giữa giai đoạn x với nhóm chứng ( $x=1,2,3,4,5$ )

**Nhận xét:** Nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 5 có trung bình BMI thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p<0,001$ ).



### 3.1.3. Đặc điểm huyết học của đối tượng nghiên cứu

*Bảng 3.5. Chỉ số huyết học của đối tượng nghiên cứu*

Nhóm nghiên cứu  Chỉ số	Nhóm bệnh (n=176)		Nhóm chứng (n=64)		P
	Trung vị (25 <sup>th</sup> ;75 <sup>th</sup> )	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (25 <sup>th</sup> ;75 <sup>th</sup> )	$\bar{X} \pm SD$	
<b>Bạch cầu</b>  <b>(N/mL)</b>	9,47 (6,51;11,86)	9,47± 4,14	7,10 (5,62;8,90)	7,41± 2,35	<0,001
<b>Hồng cầu</b>  <b>(Tr/mL)</b>	3,99 (3,18;4,44)	3,81± 0,89	4,38 (4,05;4,88)	4,43± 0,61	<0,001
<b>Hb</b>  <b>(g/L)</b>	118,00 (93,25;134,0)	112,65± 27,08	129,50 (115,25;142;75)	127,89± 19,06	<0,001
<b>Hct</b>  <b>(%)</b>	35,07 (28,24;39,91)	33,65 ± 8,42	39,75 (35,32;42,10)	38,88± 5,27	<0,001

#### **Nhận xét:**

- Nhóm bệnh có số lượng bạch cầu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,001).

- Nhóm bệnh có chỉ số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,001).

- Nhóm bệnh có Hct thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,001).

**Bảng 3.6.** Chỉ số huyết học của đối tượng nghiên cứu theo giai đoạn bệnh thận

Nhóm nghiên cứu Chỉ số		Nhóm chứng n = 64	Nhóm bệnh				
			GD 1 n = 32	GD 2 n = 37	GD 3 n = 30	GD 4 n = 33	GD 5 n = 44
Bạch cầu (Nghìn/mL)	$\bar{X} \pm SD$	7,41± 2,35	10,64± 3,36	9,64± 3,91	9,59± 3,39	9,02± 3,88	8,73± 5,29
	p	$p_1 < 0,001, p_{2,4} < 0,05, p_3 < 0,01, p_5 > 0,05$					
Hồng cầu (Triệu/mL)	$\bar{X} \pm SD$	4,43± 0,61	4,46± 0,52	4,21± 0,50	4,30± 0,64	3,62± 0,71	2,80± 0,66
	p	$p_{1,2,3} > 0,05, p_{4,5} < 0,001$					
Hb (g/L)	$\bar{X} \pm SD$	127,89± 19,06	133,78± 15,41	124,89± 16,38	125,60± 21,57	105,24± 21,23	83,70± 21,49
	p	$p_{1,2,3} > 0,05, p_{4,5} < 0,001$					
Hct (%)	$\bar{X} \pm SD$	38,88± 5,27	39,26± 8,39	37,46± 5,19	37,26± 3,96	31,69± 6,18	25,34± 6,64
	p	$p_{1,2,3} > 0,05, p_{4,5} < 0,001$					

$p_x$ : so sánh giữa giai đoạn x với nhóm chứng ( $x=1,2,3,4,5$ )

#### Nhận xét:

- Số lượng bạch cầu của nhóm bệnh ở các giai đoạn 1-4 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).
- Số lượng hồng cầu ở giai đoạn 4 và giai đoạn 5 của nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).
- Nồng độ Hb ở giai đoạn 4 và 5 của nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).
- Hct ở giai đoạn 4 và 5 của nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).

### 3.1.4. Đặc điểm sinh hóa máu của đối tượng nghiên cứu

#### 3.1.4.1. Đặc điểm sinh hóa máu của nhóm bệnh và nhóm chứng

**Bảng 3.7.** Chỉ số sinh hóa máu của đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu Chi số	Nhóm bệnh			Nhóm chứng			p
	n	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (25 <sup>th</sup> ,75 <sup>th</sup> )	n	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (25 <sup>th</sup> ,75 <sup>th</sup> )	
<b>Glucose</b> (mmol/L)	176	5,54± 1,13	5,40 (4,90;6,10)	64	5,55± 1,25	5,20 (5,00;5,80)	>0,05
<b>hs-CRP</b> (mg/L)	176	26,36± 48,80	6,54 (1,23;28,87)	64	1,89± 1,75	1,00 (0,44;3,27)	<0,001
<b>C-TP</b> (mmol/L)	176	5,46± 2,20	5,11 (4,25;6,10)	64	4,91± 1,26	4,73 (4,02;5,40)	>0,05
<b>TG</b> (mmol/L)	176	2,19± 1,81	1,63 (1,07;2,61)	64	1,67± 1,07	1,39 (0,94;2,17)	<0,05
<b>HDL-C</b> (mmol/L)	176	1,34± 0,59	1,27 (0,99;1,58)	64	1,44± 0,63	1,32 (1,09;1,61)	>0,05
<b>LDL-C</b> (mmol/L)	176	3,31± 1,88	3,01 (2,26;3,67)	64	2,77± 1,11	2,62 (2,11;3,18)	<0,05

#### Nhận xét:

- Nhóm bệnh có nồng độ hs-CRP, nồng độ TG và nồng độ LDL-C cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  và  $p < 0,05$  theo thứ tự).

## 3.1.4.2. Đặc điểm sinh hóa máu theo giai đoạn bệnh thận mạn

**Bảng 3.8.** Các chỉ số sinh hóa máu theo giai đoạn bệnh thận mạn

Nhóm nghiên cứu Chỉ số		Nhóm chứng n=64	Nhóm bệnh				
			GĐ 1 n=32	GĐ 2 n=37	GĐ 3 n=30	GĐ 4 n=33	GĐ 5 n=44
Glucose (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	5,55± 1,25	5,56± 1,06	5,34± 1,33	5,76± 1,19	5,72± 0,96	5,41± 1,08
	<i>p</i>	$p_{1,2,3,4,5} > 0,05$					
hs-CRP (mg/L)	Trung vị (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> )	1,00 (0,44; 3,28)	2,14 (0,53; 22,69)	8,86 (1,6; 28,65)	5,22 (1,61; 76,48)	8,20 (1,49; 26,80)	6,35 (1,21; 28,03)
	<i>p</i>	$p_1 > 0,05; p_{2,3,4,5} < 0,001$					
C-TP (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	4,91± 1,26	5,77± 2,33	5,30± 1,45	5,45± 2,86	5,88± 2,97	5,05± 1,29
	<i>p</i>	$p_{1,3,4,5} > 0,05; p_2 < 0,05$					
TG (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	1,67± 1,07	1,97± 1,35	1,97± 2,03	2,63± 2,74	2,40± 1,77	2,08± 0,97
	<i>p</i>	$p_{1,2,3,4} > 0,05; p_5 < 0,01$					
HDL-C (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	1,44± 0,63	1,41± 0,38	1,42± 0,44	1,21± 0,39	1,35± 0,48	1,29± 0,92
	<i>p</i>	$p_{1,2,3,4,5} > 0,05$					
LDL-C (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	2,77± 1,11	3,54± 2,08	3,13± 0,87	3,30± 2,57	3,65± 2,57	3,04± 1,03
	<i>p</i>	$p_{1,3,4,5} > 0,05; p_2 < 0,05$					

$p_x$ : so sánh giữa giai đoạn  $x$  với nhóm chứng ( $x=1,2,3,4,5$ )

**Nhận xét:**

- Sự khác nhau về nồng độ glucose huyết tương của nhóm bệnh thận mạn từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 chưa có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

- Nồng độ hs-CRP ở bệnh thận mạn giai đoạn 2-5 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).

- Nồng độ TG ở bệnh thận mạn giai đoạn 5 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).

- Sự khác nhau về nồng độ C-TP giai đoạn 1, 3, 4, 5; nồng độ HDL-C và LDL-C ở bệnh thận mạn chưa có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

### 3.1.5. Đặc điểm huyết áp của đối tượng nghiên cứu

#### 3.1.5.1. Đặc điểm huyết áp của nhóm bệnh và nhóm chứng

**Bảng 3.9.** Đặc điểm huyết áp của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu Chỉ số	Nhóm bệnh (n=176)		Nhóm chứng (n=64)		p
	n	%	n	%	
THA	112	61,40	0	0	
HATT (mmHg)	140,80±27,80		118,52±11,40		<0,001
HATTr (mmHg)	82,63±12,61		73,91±6,58		<0,001
HATB (mmHg)	102,02±16,54		88,78±7,58		<0,001

*HATT: huyết áp tâm thu, HATTr: huyết áp tâm trương, HATB: huyết áp trung bình*

#### Nhận xét:

-Nhóm bệnh có HATT, HATTr và HATB cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).

-Tỷ lệ THA ở nhóm bệnh là 61,4%.

## 3.1.5.2. Đặc điểm huyết áp theo giai đoạn bệnh thận mạn

**Bảng 3.10.** So sánh huyết áp của các giai đoạn bệnh thận mạn

Nhóm nghiên cứu Chỉ số		Nhóm chứng <i>n</i> =64	Nhóm bệnh				
			GD 1 <i>n</i> =32	GD 2 <i>n</i> =37	GD 3 <i>n</i> =30	GD 4 <i>n</i> =33	GD 5 <i>n</i> =44
HATT (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	118,52± 11,40	132,19 ± 23,10	134,46 ± 25,49	141,00 ± 28,57	141,21 ± 21,14	151,45 ±32,42
	<b>p</b>	p <sub>1,2</sub> <0,01; p <sub>3,4,5</sub> <0,001					
HATTr (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	73,91± 6,58	81,72 ± 11,54	81,08 ± 13,08	82,67 ± 13,63	81,03 ± 10,43	85,77 ± 13,68
	<b>p</b>	p <sub>1,4,5</sub> <0,001; p <sub>2,3</sub> <0,01					
HATB (mmHg)	$\bar{X} \pm SD$	88,78± 7,58	98,54± 14,39	98,87± 16,49	102,11± 17,39	101,09± 12,54	107,83± 19,05
	<b>p</b>	p <sub>1,2</sub> <0,01; p <sub>3,4,5</sub> <0,001					

*p<sub>x</sub>*: so sánh giữa giai đoạn *x* với nhóm chứng (*x*=1,2,3,4,5)

**Nhận xét:**

-Nhóm bệnh có HATT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,01 ở giai đoạn 1 và 2, p<0,001 ở giai đoạn 3, 4 và 5).

-Nhóm bệnh có HATTr cao hơn ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,001 ở giai đoạn 1, 4 và 5; p<0,01 ở giai đoạn 2 và 3).

-Nhóm bệnh có HATB cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,01 ở giai đoạn 1 và 2; p<0,001 ở giai đoạn 3,4 và 5).

**Bảng 3.11. Tỷ lệ tăng huyết áp ở bệnh thận mạn**

Chỉ số		Giai đoạn bệnh thận				
		<b>GD 1</b> <i>n=32</i>	<b>GD 2</b> <i>n=37</i>	<b>GD 3</b> <i>n=30</i>	<b>GD 4</b> <i>n=33</i>	<b>GD 5</b> <i>n=44</i>
<b>THA Tâm thu</b>	<b>%</b>	34,4	51,4	60,0	63,6	72,7
	<b>p</b>	$p_2 > 0,05$ ; $p_{3,4} < 0,05$ ; $p_5 < 0,01$				
<b>THA Tâm trương</b>	<b>%</b>	34,4	32,4	33,3	39,4	59,1
	<b>p</b>	$p_{2,3,4} > 0,05$ ; $p_5 < 0,05$				
<b>THA</b>	<b>%</b>	46,9	54,1	63,3	66,7	72,7
	<b>p</b>	$p_{2,3,4} > 0,05$ ; $p_5 < 0,05$				

$p_x$ : so sánh giữa giai đoạn  $x$  với giai đoạn 1 ( $x=2,3,4,5$ )

**Nhận xét:**

-Tỷ lệ THATT ở giai đoạn 3, 4 và 5 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn 1 ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$  theo thứ tự).

-Tỷ lệ THATTr ở giai đoạn 5 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn 1 ( $p < 0,05$ ).

-Tỷ lệ THA ở giai đoạn 5 cao hơn có ý nghĩa thống kê với giai đoạn 1 ( $p < 0,05$ ).

### 3.2. NỒNG ĐỘ ADMA HUYẾT TƯƠNG

#### 3.2.1. Nồng độ ADMA huyết tương của đối tượng nghiên cứu

*Bảng 3.12. Nồng độ ADMA huyết tương ở đối tượng nghiên cứu*

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
	n	176	64	
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	$\bar{X} \pm SD$	0,73 $\pm$ 0,24	0,47 $\pm$ 0,13	<0,001
	Giá trị nhỏ nhất	0,28	0,20	
	Giá trị lớn nhất	1,71	0,76	

**Nhận xét:**

- Nồng độ ADMA ở nhóm bệnh là 0,73 $\pm$ 0,24 ( $\mu\text{mol/L}$ ), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).
- Ở nhóm chứng, nồng độ trung bình của AMDA là 0,47 $\pm$ 0,13 ( $\mu\text{mol/L}$ ).
- Ngưỡng tăng AMDA = 0,47+2x0,13 = 0,73 ( $\mu\text{mol/L}$ ).
- Tỷ lệ nhóm bệnh có nồng độ ADMA lớn hơn mức trung vị (>0,70  $\mu\text{mol/L}$ ) là 50%.

#### 3.2.2. Tăng nồng độ ADMA huyết tương ở đối tượng nghiên cứu

*Bảng 3.13. Tỷ lệ tăng nồng độ ADMA huyết tương ở đối tượng nghiên cứu*

Tăng ADMA	Nhóm nghiên cứu	Nhóm bệnh (n=176)		Nhóm chứng (n=64)		p*
		n	%	n	%	
Có		80	45,5	1	1,6	<0,001
Không		96	54,5	63	98,4	
<b>OR</b> <b>(Khoảng tin cậy 95%)</b>		52,5 (7,12- 387,02)				

\*: Sử dụng kết quả Fisher

**Nhận xét:** Tỷ lệ tăng nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).



### 3.2.3. Nồng độ ADMA huyết tương theo các điểm cắt mức lọc cầu thận

**Bảng 3.14.** Nồng độ ADMA của nhóm bệnh có  $MLCT < 30 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$ ,  $MLCT \geq 30 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$ ,  $MLCT \geq 60 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$ ,  $MLCT < 60 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$  và  $MLCT < 90 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$ .

Nhóm nghiên cứu		Chỉ số	n	ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	
				$\bar{X} \pm SD$	p
Nhóm chứng			64	0,47 $\pm$ 0,13	$p_1 > 0,05$ $p < 0,001$
Nhóm bệnh	$MLCT \geq 90 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$		32	0,52 $\pm$ 0,13	
	$MLCT < 90 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$		144	0,78 $\pm$ 0,23	
Nhóm chứng			64	0,47 $\pm$ 0,13	$p < 0,001$
Nhóm bệnh	$MLCT \geq 60 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$		69	0,56 $\pm$ 0,12	
	$MLCT < 60 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$		107	0,85 $\pm$ 0,22	
Nhóm chứng			64	0,47 $\pm$ 0,13	$p < 0,001$
Nhóm bệnh	$MLCT \geq 30 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$		99	0,59 $\pm$ 0,13	
	$MLCT < 30 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$		77	0,91 $\pm$ 0,22	

$p_1$ : So sánh giữa nhóm chứng với nhóm  $MLCT \geq 90 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$ .

$p$ : So sánh giữa nhóm chứng với các nhóm còn lại.

#### Nhận xét:

- Nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm chứng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ ADMA huyết tương ở các nhóm bệnh có  $MLCT < 30 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$ ,  $MLCT \geq 30 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$ ,  $MLCT < 60 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$ ,  $MLCT \geq 60 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$  và  $MLCT < 90 \text{ ml/ph/1,73 m}^2$  ( $p < 0,001$ ).

### 3.2.4. Nồng độ ADMA huyết tương theo giai đoạn bệnh thận mạn

**Bảng 3.15.** Nồng độ ADMA huyết tương theo giai đoạn bệnh thận mạn

Nhóm nghiên cứu ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	Nhóm chứng n=64	Nhóm bệnh				
		GĐ 1 n=32	GĐ 2 n=37	GĐ 3 n=30	GĐ 4 n=33	GĐ 5 n=44
$\bar{X} \pm SD$	0,47± 0,13	0,52± 0,13	0,59± 0,10	0,68± 0,11	0,83± 0,13	0,97± 0,26
<b>p</b>	$p_{0;1} > 0,05; p_{0;2} < 0,01; p_{0;3,4,5} < 0,001$					
	$p_{1;2} > 0,05; p_{1;3} < 0,01; p_{1;4,5} < 0,001$					
	$p_{2;3} > 0,05; p_{2;4} < 0,001$					
	$p_{3;4} < 0,01; p_{3;5} < 0,001$					
	$p_{4;5} < 0,001$					

$p_{x,y}$ : so sánh giữa nhóm giai đoạn x với nhóm giai đoạn y ( $x,y=0,1,2,3,4,5$ )

**Nhận xét:** Nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn ở giai đoạn 2-5 đều cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).

### 3.2.5. Tăng nồng độ ADMA huyết tương theo giai đoạn bệnh thận mạn

**Bảng 3.16.** Tăng nồng độ ADMA huyết tương theo giai đoạn bệnh thận mạn

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng n=64	Nhóm bệnh				
			GĐ 1 n=32	GĐ 2 n=37	GĐ 3 n=30	GĐ 4 n=33	GĐ 5 n=44
<b>Tăng ADMA</b>	<b>n</b>	1	2	2	8	28	40
	<b>%</b>	1,6	6,3	5,4	26,7	84,8	90,9
	<b>p</b>	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{3,4,5} < 0,001$					

$p_x$ : so sánh giữa nhóm bệnh giai đoạn x với nhóm chứng,  $x=1,2,3,4,5$

**Nhận xét:** Tỷ lệ đối tượng có nồng độ ADMA tăng ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê ở giai đoạn 3-5 ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ này tăng dần theo sự tiến triển của bệnh thận và đạt mức 90,9 % ở giai đoạn cuối.

### 3.3. LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ ADMA HUYẾT TƯƠNG VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH Ở BỆNH THẬN MẠN

#### 3.3.1. Nồng độ ADMA huyết tương của đối tượng nghiên cứu theo giới

*Bảng 3.17. Nồng độ ADMA huyết tương của đối tượng nghiên cứu theo giới*

Giới	ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	Nhóm chứng (n=64)		Nhóm bệnh (n=176)		$p_1$
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
Nữ		34	0,49 $\pm$ 0,13	83	0,75 $\pm$ 0,26	<0,001
Nam		30	0,44 $\pm$ 0,13	93	0,71 $\pm$ 0,21	<0,001
$p_2$		>0,05		>0,05		

$p_1$ : so sánh giữa nhóm bệnh với nhóm chứng;  $p_2$ : so sánh trong cùng nhóm

#### Nhận xét:

- Nồng độ ADMA huyết tương ở giới nữ và nam của nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ ADMA huyết tương ở cùng giới của nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).

- Sự khác nhau về nồng độ ADMA huyết tương ở hai giới nam-nữ ở trong cùng nhóm bệnh hoặc cùng nhóm chứng chưa có ý nghĩa thống kê.

#### 3.3.2. Liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương và tuổi

##### 3.3.2.1. Tương quan giữa nồng độ ADMA và tuổi

*Bảng 3.18. Liên quan giữa nồng độ ADMA và tuổi*

Chỉ số	n	r	p
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )			
Nhóm chứng	64	-0,161	>0,05
Nhóm bệnh	176	0,225	<0,01

#### Nhận xét:

- Có tương quan mức độ yếu giữa nồng độ ADMA huyết tương với tuổi ở nhóm bệnh.

## 3.3.2.2. Nồng độ ADMA huyết tương theo nhóm tuổi

**Bảng 3.19.** Nồng độ ADMA huyết tương theo 10 năm tuổi

ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )		Tuổi của nhóm bệnh					
		$\leq 29$	30 – 39	40- 49	50 – 59	60 – 69	$\geq 70$
Nhóm chứng	<b>n</b>	9	11	16	9	6	13
	$\bar{X} \pm SD$	0,50 $\pm$ 0,14	0,50 $\pm$ 0,15	0,45 $\pm$ 0,13	0,47 $\pm$ 0,12	0,49 $\pm$ 0,09	0,44 $\pm$ 0,13
	<b>p</b>	$>0,05$					
Nhóm bệnh	<b>n</b>	21	20	27	32	30	46
	$\bar{X} \pm SD$	0,71 $\pm$ 0,29	0,73 $\pm$ 0,31	0,67 $\pm$ 0,18	0,74 $\pm$ 0,24	0,71 $\pm$ 0,21	0,80 $\pm$ 0,21
	<b>p</b>	$>0,05$					

**Nhận xét:**

- Sự khác nhau về nồng độ ADMA huyết tương giữa các nhóm tuổi cách nhau 10 năm chưa có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.2.3. Tăng nồng độ ADMA huyết tương theo tuổi 65

**Bảng 3.20.** Tỷ lệ tăng nồng độ ADMA theo tuổi 65

Tuổi nhóm bệnh	≥65 (n=58)		<65 (n=118)		p
	n	%	n	%	
<b>Tăng ADMA</b>					
<b>Có</b>	33	56,9	47	39,8	<0,05
<b>Không</b>	25	43,1	71	60,2	
<b>OR (Khoảng tin cậy 95%)</b>	1,99 (1,05- 3,77)				

**Nhận xét:**

- Tỷ suất tăng nồng độ ADMA huyết tương từ tuổi 65 về sau gấp đôi so với dưới 65 tuổi.

### 3.3.3. Liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với BMI

#### 3.3.3.1. Nồng độ ADMA huyết tương theo nguy cơ tim mạch của BMI

**Bảng 3.21.** Nồng độ ADMA huyết tương theo BMI

ADMA (µmol/L)	Nhóm chứng		Nhóm bệnh		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
<b>&lt;18,5</b>	12	0,42±0,15	47	0,80±0,25	<0,001
<b>18,5-&lt;23,0</b>	38	0,47±0,12	105	0,73±0,23	<0,001
<b>23,0-&lt;25,0</b>	8	0,45±0,15	14	0,58±0,20	>0,05
<b>25,0-&lt;30,0</b>	6	0,54±0,13	10	0,61±0,15	>0,05

**Nhận xét:**

- Ở các nhóm BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> và BMI = 18,5-22,9 kg/m<sup>2</sup>, nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p < 0,001).

- Nồng độ ADMA huyết tương ở hai nhóm BMI = 23,0-24,9 kg/m<sup>2</sup> và BMI = 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> cao hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

## 3.3.3.2. Tăng nồng độ ADMA theo phân loại nguy cơ của BMI

**Bảng 3.22.** Tăng nồng độ ADMA theo phân loại nguy cơ của BMI

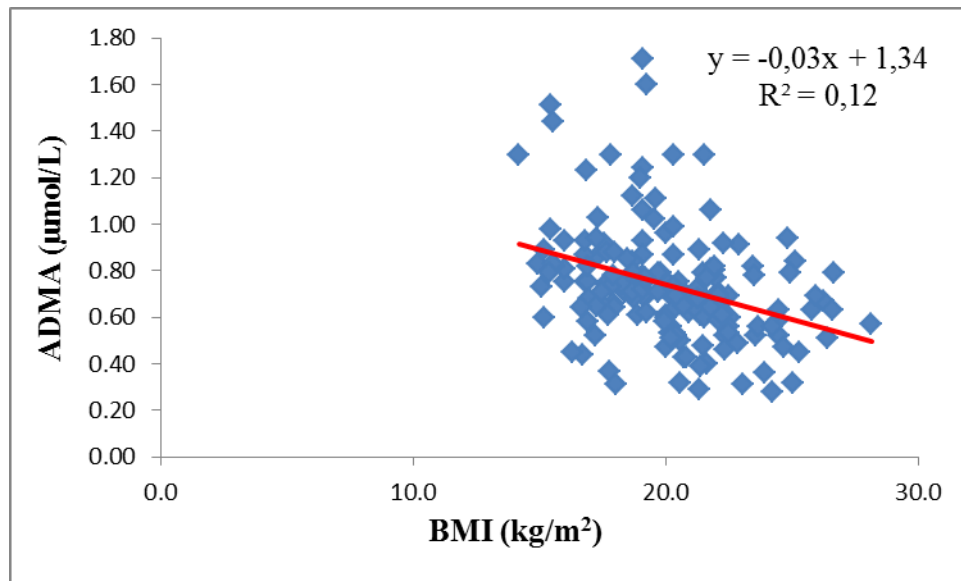
Phân loại		BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
		<18,5	18,5-<23,0	23,0-<25,0	25,0-<30,0
Nhóm bệnh	n	31	43	4	2
	%	66,0	41,0	28,6	20,0
Nhóm chứng	n	0	0	0	1
	%	0	0	0	16,7
p					>0,05

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ tăng nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh giảm dần từ khoảng BMI ≤ 18,4 kg/m<sup>2</sup>, 18,5-22,9 kg/m<sup>2</sup>, 23,0-24,9 kg/m<sup>2</sup> và 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>.

- Sự khác nhau về tỷ lệ tăng ADMA huyết tương ở nhóm bệnh và chứng ở mức BMI 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> chưa có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.3.3. Tương quan giữa nồng độ ADMA huyết tương và BMI



**Biểu đồ 3.2.** Tương quan hồi quy tuyến tính giữa nồng độ ADMA và BMI

#### Nhận xét:

- Nồng độ ADMA huyết tương tương quan nghịch mức độ vừa với BMI,  $r = -0,35$ ,  $p < 0,001$ .

- Phương trình tương quan:  $ADMA = -0,03 \times BMI + 1,34$

### 3.3.4. Liên quan nồng độ ADMA huyết tương và huyết áp ở bệnh thận mạn

#### 3.3.4.1. Nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn có tăng huyết áp

**Bảng 3.23.** ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn có THA và không THA

Chỉ số		Nhóm bệnh		p
		THA	Không THA	
ADMA (µmol/L)	n	108	68	<0,05
	$\bar{X} \pm SD$	0,76±0,25	0,68±0,21	

**Nhận xét:** Nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm có THA cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không THA ( $p < 0,05$ ).

3.3.4.2. Tăng nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn có tăng huyết áp

**Bảng 3.24.** Tăng nồng độ ADMA theo nhóm THA

Nhóm bệnh		THA	Không THA	p
Tăng ADMA	n	29	27	>0,05
	%	47,2	42,6	

**Nhận xét:**

- Sự khác nhau về tỷ lệ tăng nồng độ ADMA ở nhóm bệnh thận mạn có THA và không THA chưa có ý nghĩa thống kê.

3.3.4.3. Tương quan giữa nồng độ ADMA huyết tương và chỉ số huyết áp

**Bảng 3.25.** Tương quan hồi quy giữa nồng độ ADMA huyết tương với huyết áp ở bệnh thận mạn

Huyết áp		HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	HATB (mmHg)
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ ) (n=176)	<i>r</i>	0,19	0,10	0,16
	<i>Hằng số</i>	0,506	0,579	0,505
	<i>Hệ số</i>	0,002	0,002	0,002
	<i>p</i>	0,012	0,188	0,038

**Nhận xét:**

- Nồng độ ADMA huyết tương có tương quan thuận ở mức thấp với HATT và HATB.



### 3.3.5. Liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với chỉ số huyết học ở bệnh thận mạn

#### 3.3.5.1. Nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn có thiếu máu

**Bảng 3.26.** Nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn có thiếu máu và không thiếu máu

Nhóm bệnh Chỉ số	Thiếu máu (n=107)	Không thiếu máu (n=69)	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,82 $\pm$ 0,24	0,59 $\pm$ 0,13	<0,001

**Nhận xét:** Nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh nhân thiếu máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không thiếu máu ( $p < 0,001$ ).

#### 3.3.5.2. Tăng nồng độ ADMA huyết tương và thiếu máu ở bệnh thận mạn

**Bảng 3.27.** Tăng ADMA và tình trạng thiếu máu ở bệnh thận mạn

Nhóm bệnh Tăng ADMA	Thiếu máu		Không thiếu máu		p
	n	%	n	%	
Có	70	65,4	10	14,5	<0,001
Không	37	34,6	59	85,5	
OR (Khoảng tin cậy 95%)	11,16 (5,12- 24,34)				

**Nhận xét:**

- Tỷ suất tăng nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh nhân thiếu máu cao hơn 11 lần so với nhóm không thiếu máu ( $p < 0,001$ ).

## 3.3.5.3. Nồng độ ADMA huyết tương theo phân loại mức độ thiếu máu

**Bảng 3.28.** Nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn theo phân loại thiếu máu

Nhóm bệnh		Hb (g/L)			
		≥120	110-<120	80-<110	<80
ADMA (μmol/L)	<b>n</b>	81	20	51	24
	$\bar{X} \pm SD$	0,60±0,14	0,69±0,14	0,84±0,20	0,96±0,32
	<b>p</b>	$p_1 > 0,05$ ; $p_2 < 0,001$			

$p_1$ : so sánh giữa nhóm có Hb≥120 với nhóm có Hb=110-<120

$p_2$ : so sánh giữa nhóm có Hb≥120 với 2 nhóm còn lại

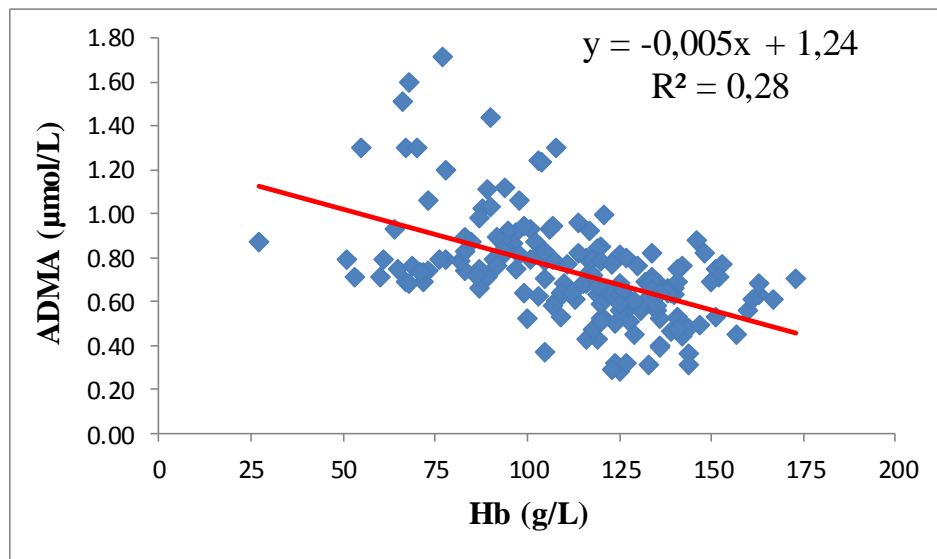
**Nhận xét:** Nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh có Hb≥120 g/L thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh có Hb=80-109 g/L (thiếu máu vừa) và nhóm bệnh có Hb<80 g/L (thiếu máu nặng) ( $p < 0,001$ ).

## 3.3.5.4. Tương quan hồi quy giữa nồng độ ADMA với chỉ số bạch cầu, hồng cầu, hemoglobin và hematocrit ở bệnh thận mạn

**Bảng 3.29.** Tương quan hồi quy giữa nồng độ ADMA huyết tương với chỉ số bạch cầu, hồng cầu, hemoglobin và hematocrit

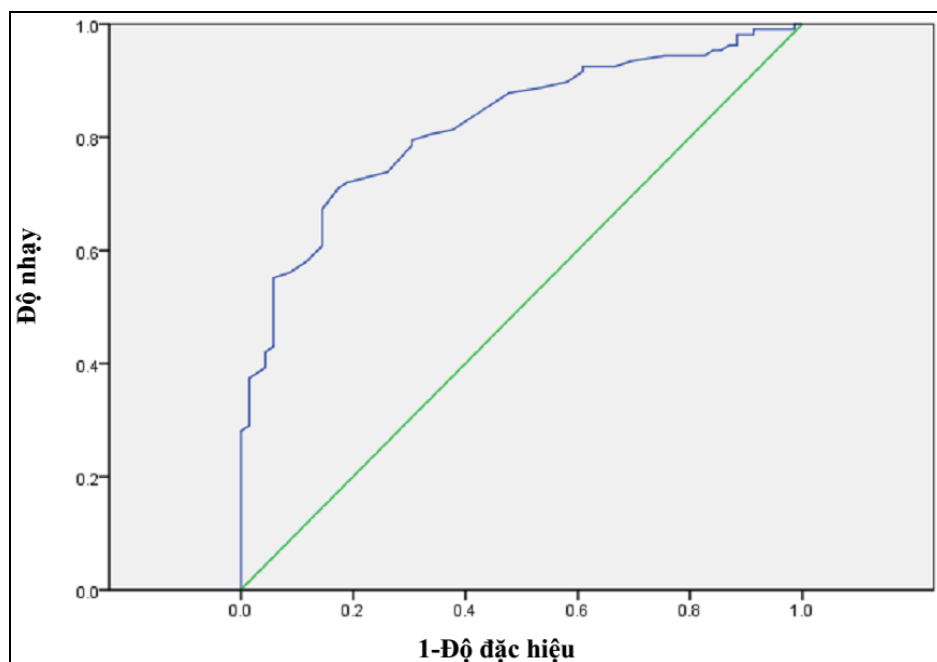
Chỉ số		Bạch cầu (Nghìn/mL)	Hồng cầu (Triệu/L)	Hb (g/L)	Hct (%)
ADMA (μmol/L)	<b>Hằng số</b>	0,832	1,269	1,250	1,97
	<b>Hệ số</b>	-0,010	-0,14	-0,005	-0,014
	<b>r</b>	-0,182	-0,526	-0,525	-0,491
	<b>p</b>	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
	<b>Phương trình hồi quy</b>	$y = -0,01x + 0,832$	$y = -0,14x + 1,269$	$y = -0,005x + 1,25$	$y = -0,014x + 1,197$

**Nhận xét:** Nồng độ ADMA tương quan nghịch ở mức độ khá với số lượng hồng cầu, nồng độ Hb và Hct; tương quan nghịch mức độ thấp với số lượng bạch cầu.



**Biểu đồ 3.3.** Tương quan hồi quy giữa nồng độ ADMA huyết tương với Hb

### 3.3.5.5. Liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương và thiếu máu



**Biểu đồ 3.4.** Đường cong liên quan giữa nồng độ ADMA với thiếu máu

**Nhận xét:** Với điểm cắt nồng độ ADMA huyết tương  $\geq 0,7 \mu\text{mol/L}$  thì có thể xuất hiện thiếu máu với độ nhạy 72,0%, độ đặc hiệu 81,2%, diện tích dưới đường cong ROC là 82,2% (khoảng tin cậy 95%: 76,1%-88,3%).

### 3.3.6. Liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với các chỉ số sinh hóa ở bệnh thận mạn

#### 3.3.6.1. Nồng độ ADMA huyết tương theo phân loại nguy cơ tim mạch hs-CRP

**Bảng 3.30.** Nồng độ ADMA huyết tương theo nguy cơ tim mạch của hs-CRP

ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	hs-CRP (mg/L)	<1	1 - 3	>3	p
	n		34	39	
$\bar{X} \pm SD$		0,69 $\pm$ 0,28	0,78 $\pm$ 0,27	0,73 $\pm$ 0,20	

**Nhận xét:** Sự khác nhau về nồng độ ADMA huyết tương theo phân loại nguy cơ tim mạch của hs-CRP chưa có ý nghĩa thống kê.

#### 3.3.6.2. Tương quan giữa nồng độ ADMA huyết tương và các chỉ số sinh hóa

**Bảng 3.31.** Liên quan giữa ADMA huyết tương và các chỉ số sinh hóa

Tương quan	Chỉ số sinh hóa	hs-CRP (mg/L)	Glucose (mmol/L)	C-TP (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
	ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	r	-0,015	-0,062	- 0,052	0,149	-0,143
	p	> 0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

**Nhận xét:**

- Có sự tương quan yếu giữa nồng độ ADMA huyết tương với nồng độ TG huyết thanh ( $r=0,149$ ,  $p<0,05$ ).

- Không có sự liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với nồng độ hs-CRP, glucose, C-TP, HDL-C và LDL-C.

### 3.3.7. Liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với một số chỉ số chức năng thận ở bệnh thận mạn

#### 3.3.7.1. Tương quan hồi quy giữa ADMA huyết tương với các chỉ số chức năng thận

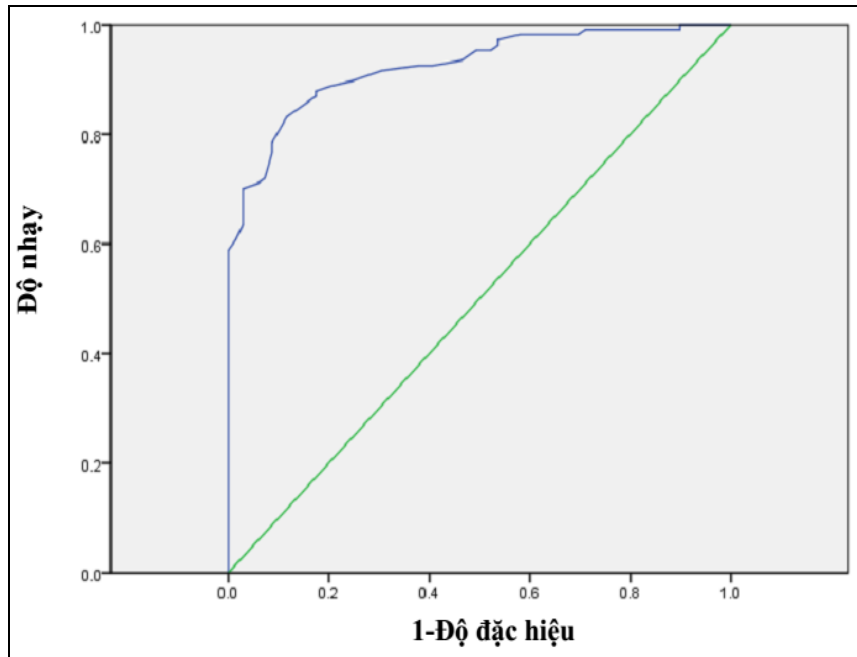
**Bảng 3.32.** Tương quan hồi quy giữa nồng độ ADMA với chỉ số chức năng thận

<b>Biến phụ thuộc</b>	<b>Giá trị</b>	<b>Ure (mmol/L)</b>	<b>Creatinine (mmol/L)</b>	<b>MLCT (ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>)</b>
<b>ADMA (<math>\mu</math>mol/L)</b>	<b>Hằng số</b>	0,564	0,634	0,945
	<b>Hệ số</b>	0,012	0,001	-0,004
	<b>r</b>	0,642	0,569	-0,689
	<b>p</b>	<0,001	<0,001	<0,001
	<b>Phương trình</b>	$y=0,012x+0,564$	$y=0,001x+0,634$	$y=-0,004x+0,945$

**Nhận xét:**

- Nồng độ ADMA huyết tương tương quan khá chặt chẽ với nồng độ ure huyết thanh, với creatinine huyết thanh và với MLCT.

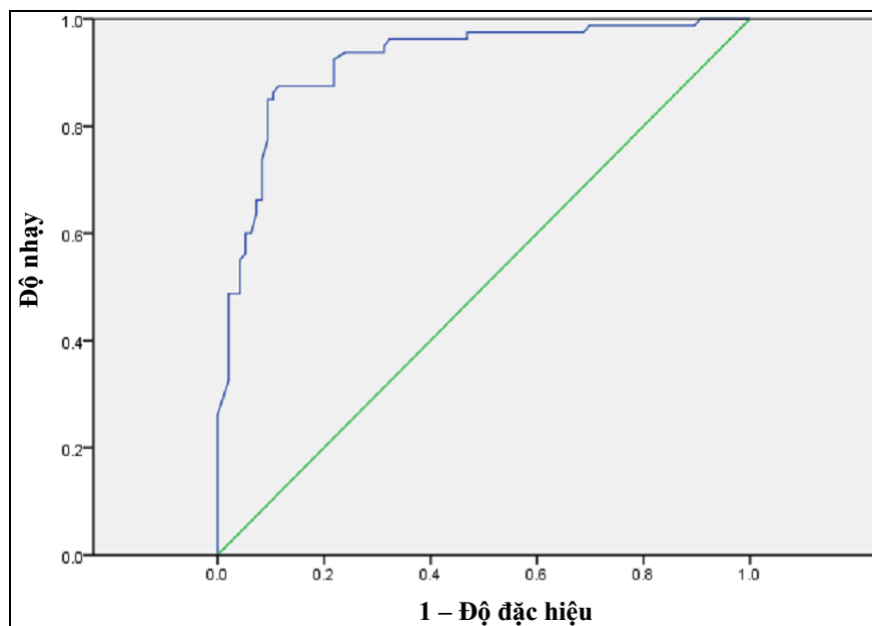
### 3.3.7.2. Nồng độ ADMA huyết tương và dự báo MLCT <math>< 60 \text{ ml/ph/1,73 m}^2</math>



**Biểu đồ 3.5.** Đường cong dự báo sự giảm MLCT bởi nồng độ ADMA huyết tương

**Nhận xét:** Với điểm cắt  $\geq 0,68 \mu\text{mol/L}$ , nồng độ ADMA có ý nghĩa dự báo giảm MLCT <math>< 60 \text{ ml/ph/1,73 m}^2</math> với độ nhạy 86,9 %, độ đặc hiệu: 82,6%, diện tích dưới đường cong ROC là 92,4% (khoảng tin cậy 95%: 88,6% - 96,1%).

### 3.3.7.3. Liên quan giữa tăng nồng độ ADMA huyết tương và mức lọc cầu thận



**Biểu đồ 3.6.** Đường cong giữa tăng nồng độ ADMA huyết tương và MLCT

**Nhận xét:** Với  $MLCT \leq 40,2$  ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> thì có khả năng tăng nồng độ ADMA huyết tương với độ nhạy 87,5 %, độ đặc hiệu: 80,2%, diện tích dưới đường cong ROC là 92,0% (khoảng tin cậy 95% : 88,8% - 96,2%).

### 3.3.8. Hồi quy đa biến giữa ADMAx1000 với BMI, creatinine và MLCT

*Bảng 3.33. Hồi quy đa biến giữa ADMAx1000 với BMI, creatinine và MLCT*

Thông số	B	t	p
Hằng số	1085,028	11,103	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-11,480	-2,434	<0,05
Creatinine (µmol/L)	0,119	3,259	<0,01
MLCT (ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> )	-3,257	-7,617	<0,001

**Nhận xét:**

- BMI, creatinine và MLCT là các yếu tố độc lập trong dự báo nồng độ ADMA huyết tương.

- Phương trình hồi quy:

$$ADMA \times 1000 = 1085,028 - 11,48 \times BMI + 0,119 \times \text{creatinine} - 3,257 \times MLCT$$

### 3.3.9. Hồi quy đa biến giữa ADMA, tuổi, HATB, BMI, creatinine, Hb và TG với MLCT

*Bảng 3.34. Hồi quy ADMA, tuổi, HATB, BMI, creatinine, Hb và TG với MLCT*

Thông số	B	t	p
Hằng số	139,573	8,348	<0,001
Tuổi	-0,627	-7,829	<0,001
HATB (mmHg)	-0,320	-3,440	<0,05
ADMA (µmol/L)	-57,278	-7,520	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,602	1,104	>0,05
Creatinine (µmol/L)	-0,032	-6,505	<0,001
Hb (g/L)	0,220	3,017	<0,05
TG (mmol/L)	-2,482	-2,911	<0,05

**Nhận xét:**

- ADMA huyết tương, tuổi, HATB, creatinine huyết thanh, nồng độ Hb và TG huyết thanh là các yếu tố độc lập trong dự báo MLCT. Trong đó, ADMA, tuổi và creatinine huyết thanh là những yếu tố dự báo MLCT tốt hơn so với HATB, Hb và TG.

- Phương trình hồi quy:

$MLCT = 139,573 - 0,627 \times \text{tuổi} - 0,320 \times \text{HATB} - 57,278 \times \text{ADMA} - 0,032 \times \text{creatinine} + 0,220 \times \text{Hb} - 2,482 \times \text{TG}$

### 3.3.10. Hồi quy logistic giữa tăng ADMA với các chỉ số nhân trắc, lâm sàng và cận lâm sàng

*Bảng 3.35. Hồi quy logistic giữa tăng ADMA với BMI, THA, MLCT giảm, hs-CRP và thiếu máu*

Thông số	Hằng số	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0,212	0,809	0,686-0,953	<0,05
<b>THA</b>	-0,913	0,401	0,134-1,198	>0,05
<b>MLCT&lt;60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup></b>	3,709	40,811	11,401-146,091	<0,001
<b>hs-CRP (mg/L)</b>	-0,009	0,991	0,982-1,000	<0,05
<b>Thiếu máu</b>	1,575	4,829	1,753-13,301	<0,01
<b>Hằng số</b>	1,259	3,521		

**Nhận xét:**

- Các yếu tố BMI, MLCT<60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>, hs-CRP và thiếu máu ảnh hưởng đồng thời đến sự tăng nồng độ ADMA trong lúc THA không phải là yếu tố dự báo đồng thời với các yếu tố trên.



## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 240 đối tượng gồm 64 người khỏe mạnh thuộc nhóm chứng và 176 người bệnh thận mạn đến khám và điều trị ở các khoa lâm sàng của Bệnh viện Trung ương Huế. Kết quả chúng tôi có được như sau:

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

##### **4.1.1. Đặc điểm về giới**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác nhau về số lượng nam so với nữ trong mỗi nhóm chứng và nhóm bệnh chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Nhóm chứng có 34 nữ (53,1%) và 30 nam (46,9%). Nhóm bệnh có 83 nữ (47,2%) và 93 nam (52,8%) (Biểu đồ 3.1 và Bảng 3.1).

Sự phân bố giới tính này cho thấy tính cân đối. Một số nghiên cứu khác ở bệnh thận mạn như nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015) có tỷ lệ nữ là 44,07%, nam là 55,93% ở nhóm chứng; tỷ lệ ở nhóm bệnh là nam 55,93% và nữ 45,45% [28]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn (2015) cũng sử dụng số lượng hai giới tương đương nhau [26].

Như vậy, sự đồng đều của giới tính trong nghiên cứu này giúp cho các kết quả về ảnh hưởng của giới lên các chỉ số có độ chính xác hơn.

Nghiên cứu SWEDEHEART (2015) trên 37991 bệnh nhân nhồi máu cơ tim có ST chênh cho thấy giới nữ có liên quan độc lập với bệnh thận mạn. Việc giảm MLCT là yếu tố nguy cơ độc lập mạnh đối với tử vong gần và tử vong xa mà không có sự khác biệt có ý nghĩa về giới lên tiên lượng [89].

Juan Jesús Carrero trong bài viết tổng kết sự khác biệt về giới ở bệnh thận mạn cho biết tốc độ tiến triển của nhiều bệnh thận bị ảnh hưởng bởi giới tính. Tác giả đã đưa ra phân tích tổng hợp của Joel Neugarten và cộng

sự (2000) dựa trên 68 nghiên cứu cho thấy các phụ nữ bệnh thận mạn có sự tiến triển của bệnh chậm hơn so với đàn ông có cùng mức huyết áp và cùng nồng độ lipid máu [48],[114].

#### **4.1.2. Đặc điểm về tuổi**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm chứng là  $50,77 \pm 19,49$ , tuổi trung bình của nhóm bệnh là  $54,57 \pm 18,39$ . Tuổi giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khi xem xét tuổi theo hai giới trong mỗi nhóm nghiên cứu cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.1). Sự thống nhất về tuổi cũng là một yếu tố giúp cho kết quả nghiên cứu của chúng tôi được thuần nhất.

Nghiên cứu của Giovanni (2005) về ADMA ở bệnh thận mạn có tỷ lệ nam/nữ=55/45 và tuổi trung bình là  $60 \pm 15$  [162]. Nghiên cứu này sử dụng bệnh thận mạn giai đoạn cuối nên tuổi trung bình cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Jaromir Eiselt (2014) có tuổi trung bình của nhóm bệnh là 66 (57-74) và nhóm chứng là 63 (52-71) ( $p > 0,05$ ) [61]. Nghiên cứu này cũng có tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của Danilo Fliser sử dụng tỷ lệ nam/nữ=68/32 và tuổi trung bình là  $45,7 \pm 12,6$  [66]. Nghiên cứu này có sự chênh lệch về tỷ lệ giới. Độ tuổi trung bình thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi do tác giả nghiên cứu trên đối tượng có MLCT giảm nhẹ đến trung bình.

#### **4.1.3. Đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác nhau về chiều cao giữa nhóm bệnh và nhóm chứng chưa có ý nghĩa thống kê.

Cân nặng trung bình của nhóm bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là  $50,07 \pm 8,09$  (kg) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là  $53,81 \pm 9,95$  (kg) ( $p < 0,05$ ). Lý do là có tình trạng suy dinh dưỡng ở bệnh thận mạn. Điều này dẫn đến BMI trung bình của nhóm bệnh cũng thấp hơn so với nhóm chứng ( $20,18 \pm 2,78$  so với  $21,02 \pm 2,90$ ) ( $p < 0,05$ ) (Bảng 3.2).

Suy dinh dưỡng protein năng lượng do mất khối cơ và mất dự trữ năng lượng rất phổ biến ở bệnh thận mạn. Khi chức năng thận ngày càng giảm thì nhu cầu dinh dưỡng cũng thay đổi, chuyển hóa của protein, nước, muối, kali và phospho cũng bị ảnh hưởng. Điều này dẫn đến việc tạo ra năng lượng không đủ cho dù được cung cấp đủ lượng protein và carbonhydrat [160].

Theo nghiên cứu của Trần Văn Vũ (2015), tỷ lệ suy mòn ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa điều trị thay thế thận là 20,3% và gia tăng theo sự suy giảm của chức năng thận. Tỷ lệ suy dinh dưỡng đánh giá bằng BMI là 18,2% [29]. Nghiên cứu của Peter Stenvinkel (2002) cho thấy tỷ lệ suy dinh dưỡng ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối là 39% [150].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các đối tượng nghiên cứu đều có BMI ở giới hạn bình thường. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn ở bệnh thận mạn cũng cho kết quả tương tự [26]. Vì vậy, khi đánh giá nguy cơ tim mạch theo BMI thì không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nguy cơ giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng (Bảng 3.3). Điều này cho thấy, mặc dù có tình trạng suy dinh dưỡng ở bệnh thận mạn nhưng mức độ suy giảm trọng lượng của các đối tượng này trong nghiên cứu của chúng tôi không quá lớn để tạo nên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điều này khá phù hợp với kết quả so sánh trung bình BMI của từng giai đoạn bệnh thận mạn với nhóm chứng. Ở các giai đoạn đầu, khi MLCT chưa giảm nhiều thì không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Chỉ khi MLCT giảm ở mức nặng (giai đoạn 5,  $MLCT < 15 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$ ) thì BMI của nhóm bệnh mới thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (Bảng 3.4).

Mặc dù có nhiều nghiên cứu cho thấy BMI ở người thừa cân liên quan tới sự sụt giảm MLCT [70] nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi không có BMI ở mức trên bình thường nên có lẽ đây cũng là một yếu tố khiến cho sự khác biệt về BMI giữa nhóm bệnh và chứng chỉ xảy ra  $MLCT < 15 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$  như là một kết quả của suy dinh dưỡng ở bệnh thận mạn.

Nghiên cứu của Adejumo Oluseyi (2016) cho thấy mặc dù suy dinh dưỡng ở bệnh thận mạn xảy ra sớm với tỷ lệ 46,7% so với 27,5% ở người không có bệnh thận ( $p=0,033$ ) nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về BMI giữa 2 nhóm [122].

Nghiên cứu của Kook-Hwan Oh (2014) ở Hàn Quốc cho thấy BMI có xu hướng khác nhau từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 ( $p=0,001$ ) [120].

Một số nghiên cứu cho thấy nguy cơ tử vong do tất cả các nguyên nhân tăng lên khi BMI ở mức thấp [32],[ 92].

#### **4.1.4. Đặc điểm huyết học của đối tượng nghiên cứu**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lượng bạch cầu ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p<0,001$ ). Nhóm bệnh có số lượng hồng cầu ít hơn so với nhóm chứng và nồng độ Hb thấp hơn so với nhóm chứng (cả hai đều có  $p<0,001$ ). Hct của nhóm bệnh cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p<0,001$ ) (Bảng 3.5).

Viêm là một yếu tố bệnh học quan trọng của tổn thương thận. Số lượng bạch cầu được xem là một chỉ điểm truyền thống của viêm và nhiễm trùng ở bệnh thận [163]. Nghiên cứu của Shankar A. và cộng sự (2011) trên 4880 bệnh thận mạn cho thấy số lượng bạch cầu tăng theo giai đoạn của bệnh thận mạn ( $p=0,002$ ). Khi so sánh tỉ suất chênh giữa tam phân vị giữa và tam phân vị trên với tam phân vị dưới của số lượng bạch cầu thì tỷ lệ lưu hành bệnh thận mạn lần lượt là 1,95 và 2,30 theo thứ tự [145]. Điều này có nghĩa là bệnh thận mạn có số lượng bạch cầu cao hơn so với người bình thường. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lượng bạch cầu ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ở hầu hết các giai đoạn (Bảng 3.6).

Nghiên cứu của Yi- Chun Tsai (2012) cho thấy số lượng bạch cầu thay đổi ở một khoảng lớn nhưng không thấy sự liên quan với nguy cơ sụt giảm MLCT [163].

Nếu viêm là một tình trạng phổ biến ở bệnh thận mạn thì thiếu máu là một biến chứng thường gặp và có thể làm tăng nguy cơ tử vong 100% ở các đối tượng này [64].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ Hb ở nhóm bệnh thận mạn thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ở giai đoạn 4 và 5 (MLCT<30 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>). Nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn (2015) cho thấy sự khác biệt bắt đầu ở nhóm có MLCT<60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>. Tuy nhiên, nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn có nồng độ Hb ở bệnh thận mạn giai đoạn 4 (102,65±27,40 g/L) và 5 (80,45±24,97 g/L) tương tự như kết quả của chúng tôi [26]. Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015) có nồng độ Hb ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi [28]. Nghiên cứu của Eiselt ở bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 có nồng độ trung bình của Hb là 129±16 g/L so với nhóm chứng là 145±14 g/L (p<0,001) [61]. Nghiên cứu của Kook-Hwan Oh (2014) cho thấy nồng độ Hb giảm liên tục từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 [120]. Nói chung các nghiên cứu đều cho thấy nồng độ Hb ở bệnh thận mạn đều thấp hơn so với người bình thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Hct của nhóm bệnh ở giai đoạn 4 và giai đoạn cuối thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,001). Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối cho thấy Hct ở các đối tượng này thấp hơn nhóm chứng với p<0,001 [28]. Nghiên cứu của Teresa K. Chen cho thấy ở các bệnh nhân có MLCT<45 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> thì có mối liên quan thuận giữa sự giảm MLCT với Hct [52].

#### **4.1.5. Đặc điểm sinh hóa máu của đối tượng nghiên cứu**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nhóm bệnh thận mạn có nồng độ TG huyết thanh và nồng độ LDL-C huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,05), có nồng độ hs-CRP huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,001). Sự khác nhau về nồng độ C-TP và nồng độ HDL-C giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.7).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu là những người không có bệnh ĐTĐ do đó nồng độ glucose ở hai nhóm bệnh và chúng không có sự khác biệt.

Ở các nước phát triển như Hoa Kỳ thì ĐTĐ là nguyên nhân hàng đầu của bệnh thận mạn và chiếm tỷ lệ khoảng 40% ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối [80]. Nghiên cứu của Kook-Hwan Oh ở Hàn Quốc cho thấy ĐTĐ là nguyên nhân thứ hai của bệnh thận mạn [120]. Nghiên cứu của Trần Đăng Đăng Khoa, Võ Tam và Trần Hữu Dàng trên các bệnh nhân bệnh thận mạn cho thấy tỷ lệ tăng glucose huyết tương là 50,4% [9].

Nghiên cứu của Nadine Alexander và cộng sự trên 11050 người cho thấy; mặc dù người bị ĐTĐ có liên quan tới nguy cơ bị bệnh tim mạch cao hơn những người không bị ĐTĐ nhưng MLCT thấp và nồng độ albumin niệu cao mới liên quan tới bệnh tim mạch bất chấp có sự hiện diện của bệnh ĐTĐ hay không. Điều này cho thấy tầm quan trọng của bệnh thận mạn đối với dự hậu về tim mạch [34].

Rối loạn lipid máu được xem là một yếu tố nguy cơ tim mạch [5]. Các nghiên cứu về bệnh thận mạn cho thấy có rối loạn lipid máu ở các đối tượng này. Tuy nhiên các thay đổi này rất khác nhau theo từng nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ các cholesterol rất khác nhau theo từng giai đoạn bệnh thận khi so với nhóm chứng (Bảng 3.8).

Nghiên cứu của Parikh (2015) cho thấy phần lớn người bệnh thận mạn có tăng nồng độ LDL-C, có trung bình nồng độ HDL-C thấp hơn và TG cao hơn so với người không mắc bệnh thận mạn. Nồng độ LDL-C không khác nhau mấy theo các giai đoạn bệnh thận [124].

Mahboob Rahman (2014) cho rằng không có mối liên quan độc lập giữa nồng độ C-TP, LDL-C, HDL-C, apoA-I, apoB và Lipoprotein(a) với sự tiến triển của bệnh thận [127].

Trong nghiên cứu Framingham thì người bệnh thận mạn có nồng độ HDL-C thấp hơn và TG cao hơn so với người không có bệnh thận mạn.

Nồng độ LDL-C không khác nhau mấy theo các giai đoạn bệnh thận mặc dù ở người có tuổi thì nồng độ LDL-C có cao hơn [124].

Nghiên cứu của Gul Sagun và cộng sự (2010) trên bệnh thận mạn cho thấy các bệnh thận mạn giai đoạn cuối ít có khả năng tăng lipid máu nhất. Khoảng 40% bệnh thận mạn có nồng độ HLD-C < 40 mg/dL. Không có sự khác nhau về nồng độ HLD-C và sự tăng lipid máu giữa các giai đoạn bệnh thận mạn [136].

Như vậy, kết quả về nồng độ các cholesterol máu trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như trong các nghiên cứu khác trên đối tượng bệnh thận mạn. Đó là sự biến đổi nồng độ của các chất này không liên quan tới tiến triển của sự suy giảm chức năng thận.

Nồng độ CRP huyết thanh ở quần thể nói chung được xem là một yếu tố nguy cơ tim mạch và có tính dự báo về bệnh tim mạch ở mức cao. Xét nghiệm định lượng nồng độ hs-CRP theo 3 ngưỡng giá trị < 1 mg/L, 1-3 mg/L và > 3 mg/L giúp phân biệt người có nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình và nguy cơ cao về cơn tim cấp và đột quy trong tương lai [24],[ 133].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ hs-CRP từ giai đoạn 2 đến 5 đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.8). Kết quả này tương tự như kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn [26]. Điều này cho thấy ở bệnh thận mạn thì tình trạng viêm xảy ra rất phổ biến và góp phần vào tiến triển của bệnh thận.

Các nghiên cứu khác cũng cho thấy bệnh thận mạn có nồng độ CRP tăng cao thì có nguy cơ tiến triển nhanh hơn của bệnh thận. Vì vậy, những bệnh nhân có nồng độ CRP > 3 mg/L cần được lưu ý về khả năng suy giảm chức năng thận [145],[63]. Nồng độ CRP tăng có lẽ là một hiệu ứng của quá trình viêm trước đó và sự gia tăng này chỉ nổi bật ở các giai đoạn sau của bệnh thận mạn. Do đó, nồng độ CRP không thể được dùng để dự báo bệnh thận mạn. Mối liên quan giữa CRP-bệnh thận mạn chỉ có được khi thêm các yếu tố khác như tuổi, giới, BMI, ĐTĐ hoặc THA [145].

#### 4.1.6. Đặc điểm huyết áp của đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trung bình của HATT, HATT<sub>r</sub> và HATB của nhóm bệnh đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.9). HATT trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $140,80 \pm 27,80$  mmHg, HATT<sub>r</sub> trung bình là  $82,63 \pm 12,61$  mmHg. Hai chỉ số này tương tự với kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn ở nhóm bệnh có  $MLCT < 60$  ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> ( $146,14 \pm 28,12$  mmHg và  $81,63 \pm 13,81$  mmHg), nhưng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có  $MLCT \geq 60$  ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> [26].

THA là một trong những nguyên nhân gây tử vong trước tuổi quan trọng [97]. THA gây nên bệnh mạch vành và bệnh mạch não. Huyết áp không được kiểm soát còn gây nên suy tim, tổn thương thận, bệnh mạch máu ngoại biên, tổn thương mạch máu võng mạc và tổn thương thị lực [4],[ 8].

Các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ THA ở bệnh thận mạn cao hơn so với người không mắc bệnh thận mạn [28]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ THA ở nhóm bệnh thận là 61,40% (Bảng 3.9). Tỷ lệ này tương đương với kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn là 59,78% ở nhóm bệnh có  $MLCT < 60$  ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> [28]. Trong nghiên cứu KNOW-CKD ở Hàn Quốc trên 2450 người (2011-2014) cho thấy tỷ lệ bệnh thận mạn có THA là 90,6% [120].

Khi đánh giá huyết áp theo giai đoạn bệnh thận chúng tôi nhận thấy huyết áp ở các giai đoạn đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (Bảng 3.10). Tuy nhiên chỉ có tỷ lệ THA ở giai đoạn 5 (72,7%) là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn 1 (46,9% ) (Bảng 3.11). Điều này cho thấy bệnh thận mạn giai đoạn cuối có chỉ số huyết áp và tỷ lệ các các đối tượng THA cao nhất.

Có nhiều nghiên cứu cho thấy THA ở bệnh thận mạn gia tăng theo mức độ suy thận.

THA ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối trong nghiên cứu của Hoàng Việt Thắng là 86% [21], trong nghiên cứu của Đoàn Đức Long là 86,3% [10] và trong nghiên cứu của Nguyễn Hữu Thịnh là 98,2% [23].



Nghiên cứu của Meredith C. Foster (2013) trên 10741 người lớn cho thấy tỷ lệ THA ở bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 là 85,6%, ở giai đoạn 1-2 là 57,8% và ở người không có bệnh thận mạn là 31,7 [68]. Nghiên cứu của Hoàng Việt Thắng (2007) ở các bệnh thận mạn giai đoạn cuối cho thấy tỷ lệ THA lên tới 86% [20].

THA gây nên tiến triển suy thận. Huyết áp càng cao thì nguy cơ suy thận càng lớn. THA tâm thu có tính dự báo tốt hơn THA tâm trương [41],[ 50].

Nghiên cứu hồi cứu của John J.Sim (2014) trên 398419 bệnh nhân THA có điều trị từ 1/2006-12/2010 cho thấy: ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối, tỉ suất tử vong là cao nhất ở mức huyết áp tâm thu  $\geq 170$  mmHg khi so sánh với mức huyết áp 130-139 mmHg (HR=4,9). Tuy nhiên nếu huyết áp tâm thu  $< 110$  mmHg thì vẫn có nguy cơ cao khi so sánh với huyết áp tâm thu 130-139 mmHg. Mức huyết áp có nguy cơ thấp nhất là 137/71 mmHg [146].

## **4.2. NỒNG ĐỘ ADMA CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

### **4.2.1. Nồng độ ADMA huyết tương ở đối tượng nghiên cứu**

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ trung bình của ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn là  $0,73 \pm 0,24$   $\mu\text{mol/L}$ , cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là  $0,47 \pm 0,13$   $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.12). Nếu xem giá trị trung bình của nồng độ ADMA ở nhóm chứng + 2 lần độ lệch chuẩn là ngưỡng tăng ADMA ( $\geq 0,73$   $\mu\text{mol/L}$ ) thì nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 45,5% bệnh thận mạn tăng nồng độ ADMA so với nhóm chứng chỉ có 1,6%. Đây là tỷ lệ rất chênh lệch giữa hai nhóm đối tượng nghiên cứu ( $p < 0,001$ ). Kết quả này cho thấy về mặt tổng thể có sự gia tăng nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn. Do đó, tỷ suất tăng nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh cao hơn 50 lần so với ở nhóm chứng (OR=52,5;  $p < 0,001$ ) (Bảng 3.13).

Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ ADMA huyết tương tăng ở bệnh thận mạn. Để tiện theo dõi, chúng tôi tổng hợp một số kết quả nghiên cứu như ở bảng sau.

**Bảng 4.1.** So sánh nồng độ ADMA huyết tương với một số nghiên cứu  
[61],[66],[77],[ 130],[152],[157]

MLCT	Kết quả các nghiên cứu	Phương pháp	ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	P
<90 ml/ph/1,73 m <sup>2</sup>	Chúng tôi	ELISA	0,73±0,24	>0,05
	Pietro Ravani (2005)		0,78±0,23	
	Tetty Hendrawati (2009)		0,73±0,25	
	Paola Pecchini (2012)		0,79±0,17	
<60 ml/ph/1,73 m <sup>2</sup>	Chúng tôi	ELISA	0,85±0,22	>0,05
	Jaromír Eiselt (2014)		0,87 (0,79-0,98)	
≥30 ml/ph/1,73 m <sup>2</sup>	Chúng tôi	ELISA	0,59±0,13	<0,05
	Prabath W.B. N. (2005)	SKLHNC	0,52±0,07	
<b>Bệnh thận mạn 5 giai đoạn</b>	Chúng tôi	ELISA	0,73±0,24	<0,05
	Jan T. Kielstein (2002)	SKLHNC	4,2±0,9	
	Tarnow (ĐTĐ-2004)	SKLHNC	0,46±0,08	
	Danilo Fliser (2005)	SKLHNC-ĐKQP	0,46±0,12	

Ở người bình thường, nghiên cứu của Edzard Schwedhelm và cộng sự cho thấy nồng độ ADMA phân bố trong một dải tương đối hẹp. Điều này gợi ý rằng có một sự kiểm soát sinh lý chặt chẽ về nồng độ ADMA. Có lẽ do có vai trò của DDAH [142] .

Nghiên cứu của Pietro Ravani (2005) trên các bệnh thận mạn giai đoạn 2-5 (MLCT<90 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>) cho thấy nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn là 0,78±0,17  $\mu\text{mol/L}$ . Nồng độ này cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chúng có nồng độ ADMA huyết tương là 0,69±0,10  $\mu\text{mol/L}$  (p<0,001) [77],[ 130]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các bệnh thận mạn cùng giai đoạn với nghiên cứu của Pietro Ravani thì có nồng độ ADMA huyết tương là 0,78±0,23  $\mu\text{mol/L}$  (Bảng 3.14 và 4.1). Khi sử dụng thuật toán thống kê để so sánh kết quả của nghiên cứu này với kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ trung bình của ADMA (p=1,00).

Nghiên cứu của Tetty Hendrawati (2009, Indonesia) ở nhóm bệnh thận mạn từ giai đoạn 2-5 (MLCT<90 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>) cho thấy nồng độ trung bình của ADMA huyết tương là 0,73±0,25  $\mu\text{mol/L}$ . Nghiên cứu này không khảo sát

nồng độ ADMA ở giai đoạn 1 [157]. Khi so sánh thống kê với kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở cùng giai đoạn cũng cho kết quả tương tự ( $p=0,14$ ) (Bảng 3.14 và 4.1). Như vậy nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn trong nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Tetty Hendrawati tương đương nhau.

Nghiên cứu của Paola Pecchini (2012) cũng trên các bệnh thận mạn giai đoạn 2-5 (MLCT $<90$  ml/ph/ $1,73$  m<sup>2</sup>) cho thấy nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh thận mạn là  $0,79\pm 0,17$   $\mu\text{mol/L}$  [126]. So sánh về mặt thống kê cho thấy kết quả này tương tự với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi ( $p=0,688$ ) (Bảng 3.14 và 4.1).

Như vậy nồng độ trung bình của ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn có MLCT $<90$  ml/ph/ $1,73$  m<sup>2</sup> trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả từ nghiên cứu của Pietro Ravani, nghiên cứu của Tetty Hendrawati và nghiên cứu của Paola Pecchini. Đây là những nghiên cứu đều sử dụng phương pháp ELISA để định lượng nồng độ ADMA.

Nghiên cứu của Danilo Fliser ở bệnh thận mạn ở 5 giai đoạn không đo ĐTĐ cho thấy nồng độ trung bình của ADMA huyết tương là  $0,46\pm 0,12$   $\mu\text{mol/L}$ . Nghiên cứu này sử dụng các bệnh nhân chủ yếu có MLCT giảm nhẹ đến trung bình, rất ít bệnh nhân ở giai đoạn 5 và đo bằng SKLHNC-ĐKQP [66]. Có lẽ vì vậy mà nồng độ ADMA thấp hơn kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi và từ các tác giả khác ở trên (Bảng 3.14 và 4.1). Phân tích hồi quy Cox cho thấy nồng độ ADMA có OR=1,47 (khoảng tin cậy 95% từ 1,12- 1,93 đối với mỗi sự gia tăng  $0,1$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $p<0,006$ ) là yếu tố dự báo độc lập cho sự tiến triển của bệnh.

Nghiên cứu của Danilo Fliser cũng cho thấy đối với các bệnh nhân có nồng độ ADMA trên mức trung vị thì có sự tiến triển nhanh hơn có ý nghĩa ( $p<0,0001$ ) và thời gian trung bình theo dõi đến điểm cuối về sự tiến triển là 52,8 tháng (95% từ 46,9 tháng- 58,8 tháng) so với 71,6 tháng (95% từ 66,2 tháng- 76,9 tháng) ở các bệnh nhân có nồng độ ADMA thấp hơn mức trung vị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 50% bệnh thận mạn có nồng độ ADMA trên mức trung vị. Do đó nếu so sánh với kết quả từ nghiên cứu của Danilo Fliser thì tỷ lệ đối tượng có nguy cơ tiến triển đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối hoặc các biến chứng tim mạch ở trong nghiên cứu của chúng tôi có thể nói là cao (Nhận xét của bảng 3.12).

Tác giả Jan T. Kielstein nghiên cứu trên 44 bệnh nhân ở năm giai đoạn bệnh thận mạn. Kết quả cho thấy nồng độ trung bình của ADMA huyết tương là  $4,2 \pm 0,9 \mu\text{mol/L}$  so với nhóm chứng là  $1,4 \pm 0,7 \mu\text{mol/L}$ . Không có sự khác biệt về nồng độ ADMA ở các MLCT khác nhau [85]. Như vậy nồng độ ADMA trong nghiên cứu của tác giả này cao hơn so với kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi và với các nghiên cứu khác (Bảng 3.14 và 4.1). Ở nghiên cứu của Kielstein, tác giả đã sử dụng một mẫu nghiên cứu tương đối nhỏ ( $n=44$ ) cho cả 5 giai đoạn bệnh thận mạn. Ngoài ra, Kielstein cũng sử dụng phương pháp SKLHNC để đo lường nồng độ ADMA huyết tương. Trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả ở trên, chúng tôi đã sử dụng phương pháp ELISA để đo nồng độ ADMA huyết tương. Tuy nhiên, đã có một số nghiên cứu so sánh giữa phương pháp ELISA và phương pháp SKLHNC không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả đo lường nồng độ ADMA [140],[147]. Vì vậy vẫn chưa lý giải được tại sao nồng độ ADMA trong nghiên cứu của Kielstein lại quá cao như vậy so với các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu của Tarnow trên bệnh thận mạn do ĐTĐ cho kết quả nồng độ ADMA huyết tương là  $0,46 \pm 0,08 \mu\text{mol/L}$  [152]. Nồng độ này thấp hơn với kết quả của các nghiên cứu đã nói ở trên. Nghiên cứu này cũng sử dụng phương pháp SKLHNC (Bảng 3.14 và 4.1).

Theo phân loại giai đoạn bệnh thận mạn của NKF (2012) thì MLCT từ 30-60 ml/ph/ $1,73 \text{ m}^2$  được xem là giảm trung bình. Vì vậy chúng tôi đánh giá các bệnh nhân có MLCT giảm nhẹ ( $\text{MLCT} \geq 60 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$ ) và các bệnh nhân có MLCT giảm trung bình đến nặng ( $\text{MLCT} < 60 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$ ) để xem xét mức độ thay đổi của nồng độ ADMA (Bảng 3.18).

Ở  $MLCT < 60$  ml/ph/ $1,73$  m<sup>2</sup>, tác giả Jaromír Eiselt (2014) nghiên cứu trên 181 bệnh thận mạn không do ĐTĐ, sử dụng phương pháp ELISA để đo nồng độ ADMA. Kết quả cho thấy nồng độ ADMA là  $0,87$   $\mu\text{mol/L}$  ( $0,79$ - $0,98$   $\mu\text{mol/L}$ ). Khi so sánh với nồng độ ADMA từ nghiên cứu của chúng tôi là  $0,85 \pm 0,22$   $\mu\text{mol/L}$  cho thấy hai kết quả này là tương đương nhau ( $p > 0,05$ ) [61] (Bảng 4.1).

Chúng tôi cũng đánh giá nồng độ ADMA ở nhóm bệnh có MLCT giảm nhẹ đến trung bình ( $MLCT \geq 30$   $\mu\text{mol/L}$ ). Ở MLCT này, nồng độ ADMA ở nhóm bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là  $0,59 \pm 0,13$   $\mu\text{mol/L}$ . Khi so sánh với kết quả từ nghiên cứu của Prabath W.B. Nanayakkara (2005) ở MLCT này có nồng độ ADMA là  $0,52 \pm 0,07$   $\mu\text{mol/L}$  thì cho thấy nồng độ ADMA trong nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn ( $p < 0,01$ ) [109] (Bảng 3.14 và 4.1).

Như vậy, nồng độ trung bình ADMA huyết tương trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả từ nhiều nghiên cứu khác cùng sử dụng phương pháp ELISA để đo nồng độ ADMA huyết tương.

Trong nghiên cứu của Tetty Hendrawati, giá trị  $> 0,75$   $\mu\text{mol/L}$  được xem là tăng nồng độ ADMA. Có 56% (42/75) đối tượng trong nghiên cứu này tăng nồng độ ADMA. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngưỡng  $\geq 0,73$   $\mu\text{mol/L}$  được xem là tăng nồng độ ADMA. Kết quả chúng tôi có 45,5% (80/176) bệnh nhân tăng nồng độ ADMA (Bảng 3.13). Như vậy, tỷ lệ tăng nồng độ ADMA ở hai nghiên cứu này là tương tự nhau ( $p = 0,362$ ).

Trong nghiên cứu của Pietro Ravani, giá trị nồng độ  $ADMA \geq 0,76$   $\mu\text{mol/L}$  sẽ làm tăng nguy cơ xuất hiện tử vong do bệnh tim mạch hoặc nguy cơ bệnh thận mạn giai đoạn cuối gấp 120% so với nồng độ  $ADMA < 0,76$   $\mu\text{mol/L}$ . Đồng thời, cứ tăng 0,1  $\mu\text{mol/L}$  ADMA huyết tương thì làm tăng nguy cơ lên 20% [130]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì có 38,6 % bệnh nhân có nồng độ trên ngưỡng này. Đây là tỷ lệ khá cao của các đối tượng có nguy cơ xuất hiện các hiện tượng tim mạch dựa theo kết quả nghiên cứu của Pietro Ravani.

#### **4.2.2. Nồng độ ADMA huyết tương theo từng giai đoạn bệnh thận**

Khi đánh giá nồng độ ADMA huyết tương theo từng giai đoạn bệnh

thận mạn chúng tôi nhận thấy có sự gia tăng nồng độ và gia tăng tỷ lệ tăng ADMA liên tục theo sự sụt giảm mức lọc cầu thận. Các giai đoạn bệnh thận mạn đều có nồng độ ADMA cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Ở các giai đoạn suy thận nặng (giai đoạn 4-5) thì nồng độ ADMA huyết tương và tỷ lệ tăng ADMA càng cao so với các giai đoạn đầu ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.15 và 3.16).

Nhiều nghiên cứu cho thấy ADMA được chuyển hóa chủ yếu bởi DDAH, một phần nhỏ được thận thải ra ngoài qua nước tiểu [31],[ 155]. Trong trường hợp suy thận có sự suy giảm hoạt động của DDAH do các stress oxy hóa, đồng thời chức năng thận giảm cũng khiến cho ADMA bị giữ lại. Chức năng thận càng giảm thì stress oxy hóa càng nhiều [106] và khả năng lọc của thận càng yếu. Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây còn phát hiện ADMA gây nên bệnh thận thông qua cơ chế làm xơ hóa thận liên quan tới tổng hợp collagen và TGF- $\beta$ 1 [105]. Các yếu tố này giải thích tại sao nồng độ ADMA tăng theo sự tiến triển của bệnh thận.

**Bảng 4.2.** Nồng độ ADMA theo giai đoạn bệnh thận [35],[66],[157]

ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )		Giai đoạn bệnh thận					P
		GĐ 1 <i>n</i> =32	GĐ 2 <i>n</i> =37	GĐ 3 <i>n</i> =30	GĐ 4 <i>n</i> =33	GĐ 5 <i>n</i> =44	
Nghiên cứu của chúng tôi	<b>n</b>	32	37	30	33	44	<0,001
	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	0,52 $\pm$ 0,13	0,59 $\pm$ 0,10	0,68 $\pm$ 0,11	0,83 $\pm$ 0,13	0,97 $\pm$ 0,26	
Nghiên cứu của Danilo Fliser	<b>n</b>	37	48	68			<0,01
	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	0,37 $\pm$ 0,07	0,43 $\pm$ 0,1	0,56 $\pm$ 0,1			
Nghiên cứu của Tri P. Asmarawati	<b>n</b>			25	25	25	>0,05
	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>			0,63 $\pm$ 0,11	0,72 $\pm$ 0,16	0,73 $\pm$ 0,18	
Nghiên cứu của Tetty Hendrawati	<b>n</b>		31	23	10	11	>0,05
	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>		0,70 $\pm$ 0,20	0,74 $\pm$ 0,25	0,87 $\pm$ 0,21	0,66 $\pm$ 0,38	

Nghiên cứu của Danilo Fliser cho thấy nồng độ ADMA huyết tương đều tăng có ý nghĩa thống kê qua các giai đoạn của bệnh thận ( $p < 0,01$ ). Nồng độ ADMA ở giai đoạn 1 là  $0,37 \pm 0,07 \mu\text{mol/L}$ , giai đoạn 2 là  $0,43 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$ , giai đoạn 3 là  $0,56 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$ . Ở  $\text{MLCT} < 30 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$ , nồng độ ADMA là  $0,58 \pm 0,12 \mu\text{mol/L}$  [66]. Khi so sánh với kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ ADMA ở giai đoạn 1 là  $0,52 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$ , giai đoạn 2 là  $0,59 \pm 0,10 \mu\text{mol/L}$ , giai đoạn 3 là  $0,68 \pm 0,11 \mu\text{mol/L}$  (Bảng 3.17). Như vậy, các giá trị nồng độ ADMA ở các giai đoạn trong nghiên cứu của Danilo Fliser đều thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.15 và 4.2).

Nghiên cứu của Tri P. Asmarawati cho thấy nồng độ ADMA huyết tương ở giai đoạn 3 là  $0,63 \pm 0,11 \mu\text{mol/L}$ , giai đoạn 4 là  $0,72 \pm 0,16 \mu\text{mol/L}$  và giai đoạn 5 là  $0,73 \pm 0,18 \mu\text{mol/L}$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ ADMA giữa các giai đoạn [35]. Khi so sánh với các giai đoạn tương ứng trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ ADMA ở giai đoạn 3 trong hai nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên ở giai đoạn 4 và 5 thì nồng độ ADMA trong nghiên cứu của chúng tôi lại cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $0,83 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$  và  $0,97 \pm 0,26 \mu\text{mol/L}$  theo thứ tự;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$  theo thứ tự) (Bảng 3.15 và 4.2).

Nghiên cứu của Tetty Hendrawati cho thấy nồng độ ADMA ở giai đoạn 2 là  $0,70 \pm 0,20 \mu\text{mol/L}$ , giai đoạn 3 là  $0,74 \pm 0,25 \mu\text{mol/L}$ , giai đoạn 4 là  $0,87 \pm 0,21 \mu\text{mol/L}$  và giai đoạn 5 là  $0,66 \pm 0,38 \mu\text{mol/L}$ . Có một sự giảm nồng độ ADMA ở giai đoạn 5 so với các giai đoạn trước đó. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ ADMA giữa các giai đoạn [157]. So sánh với nghiên cứu của chúng tôi thì nồng độ ADMA ở các giai đoạn 3, 4 trong hai nghiên cứu này tương đương nhau ( $p > 0,05$ ) trong khi nồng độ ADMA ở giai đoạn 2 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn ( $p < 0,05$ ) và nồng độ ADMA ở giai đoạn 5 của chúng tôi cao hơn ( $p < 0,01$ ) so với nghiên

cứu của Tetty Hendrawati (Bảng 3.15 và 4.2).

MacAllister nghiên cứu nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn giai đoạn 5 (n=10) cho thấy nồng độ ADMA là  $0,9 \pm 0,08 \mu\text{mol/L}$ . So sánh kết quả này với kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị tương đương ( $p=0,41$ ) (Bảng 3.15).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nồng độ ADMA bắt đầu tăng so với nhóm chứng ở giai đoạn 2 tức là khi MLCT bắt đầu giảm. Điều này khá phù hợp với nghiên cứu của Danilo Fliser. Kết quả nghiên cứu của tác giả này cho thấy nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm có MLCT bình thường ( $\geq 90 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$ ) và nhóm có MLCT giảm nhẹ ( $60-89 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$ ) không khác nhau nhưng nồng độ này ở nhóm có MLCT giảm vừa ( $30-59 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$ ) và nhóm có MLCT giảm nặng ( $<30 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$ ) thì cao hơn so với 2 nhóm kia [65]. Còn nghiên cứu Kielstein thì cho biết nồng độ ADMA ở bệnh thận đã tăng ngay khi MLCT chưa giảm [85].

Như vậy nồng độ ADMA ở từng giai đoạn bệnh thận trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đương với nghiên cứu của Tri P. Asmarawati ở giai đoạn 3, tương đương với kết quả nghiên cứu của Tetty Hendrawati ở giai đoạn 3, 4 và với MacAllister ở giai đoạn 5.

Nồng độ ADMA trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả từ nghiên cứu của Danilo Fliser ở tất cả các giai đoạn; cao hơn trong nghiên cứu của Tri P. Asmarawati ở giai đoạn 5 và thấp hơn kết quả từ nghiên cứu của Tetty Hendrawati ở các giai đoạn 2. Đồng thời nồng độ ADMA huyết tương trong nghiên cứu của chúng tôi cũng giảm từ giai đoạn sớm của bệnh thận mạn khi MLCT bắt đầu giảm nhẹ.

### **4.3. LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ ADMA HUYẾT TƯƠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH**

#### **4.3.1. Nồng độ ADMA huyết tương theo giới**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở nhóm bệnh, nồng độ ADMA của nam giới là  $0,71 \pm 0,21 \mu\text{mol/L}$  và của nữ giới là  $0,75 \pm 0,26$



$\mu\text{mol/L}$ . Sự khác nhau về các chỉ số này không ý nghĩa thống kê. Tương tự, ở nhóm chúng, sự khác nhau về nồng độ ADMA huyết tương giữa giới nam và nữ cũng không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.17). Điều này phù hợp với cơ chế tổng hợp và chuyển hóa ADMA không có vai trò của yếu tố giới tính.

Có nhiều nghiên cứu về ADMA huyết tương theo giới ở bệnh thận mạn. Mặc dù phân tích tổng hợp của Joel Neugarten và cộng sự dựa trên 68 nghiên cứu có 11345 bệnh nhân cho thấy nam giới bị bệnh thận thì có sự tiến triển của bệnh nhanh hơn cũng như dự hậu tệ hơn so với nữ [114]. Hầu hết các nghiên cứu về ADMA ở bệnh thận đều không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ của chất này giữa hai giới nam và nữ [98],[ 134],[ 179]. Tuy vậy, nghiên cứu của Samar A. Damiaty và Samir M. Khora ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối cho thấy nồng độ ADMA huyết tương ở giới nam cao hơn so với giới nữ. Trong lúc đó không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ ADMA của hai giới ở nhóm chúng. Tác giả cho rằng sự tích tụ ADMA ở nam nhiều hơn nữ có lẽ đã góp vào diễn tiến suy thận ở giai đoạn cuối của giới nam nhanh hơn so với nữ [56].

Có nhiều nghiên cứu trên động vật và các thí nghiệm tìm cách giải thích sự khác biệt về tiến triển của bệnh thận mạn theo giới. Bên cạnh sự đặc hiệu của giới tính về cấu trúc thận và huyết động của cầu thận thì người ta cho rằng do có sự tương tác giữa các steroid trong tuần hoàn với các thụ thể đặc hiệu ở thận. Các estrogen nội sinh được xem như có tác dụng chống xơ hóa và chống lại sự chết theo lập trình ở thận. Trên một phương diện khác, sự giảm sút nhanh hơn về chức năng thận ở đàn ông có sự đóng góp của các androgen do tính chất tiền xơ hóa và tiền chết theo lập trình. Bằng chứng là việc bổ sung testosterone làm gia tăng tốc độ chết của các tế bào ống thận gần [48].

#### **4.3.2. Nồng độ ADMA huyết tương và tuổi**

Khi phân tích mối liên quan giữa nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn với tuổi chúng tôi nhận thấy có sự tương quan giữa hai yếu tố này (Bảng 3.18;  $r=0,225$ ,  $p<0,01$ ). Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn có sự liên quan yếu so với tuổi.

Chúng tôi cũng chia nhóm bệnh thành các nhóm tuổi cách nhau 10 năm. Khi so sánh nồng độ ADMA huyết tương ở mỗi 10 năm với nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm tuổi 18-29 tuổi chúng tôi thấy sự khác nhau chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.19). Điều này có nghĩa là không có mối liên quan giữa nhóm tuổi 10 năm với nồng độ ADMA huyết tương. Như vậy nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn không thay đổi theo mỗi 10 năm.

Tuy nhiên khi so sánh tăng nồng độ ADMA huyết tương thì chúng tôi nhận thấy nhóm các bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi có tỷ lệ tăng cao hơn so với nhóm  $< 65$  tuổi ( $p < 0,05$ ). Tỷ suất tăng nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm  $\geq 65$  tuổi gấp đôi so với nhóm thứ hai ( $OR = 1,99$ ;  $p < 0,05$ ) (Bảng 3.20).

Như vậy, mặc dù nồng độ ADMA không tương quan với khoảng 10 năm tuổi nhưng từ 65 tuổi thì số lượng bệnh nhân có tăng nồng độ ADMA cũng tăng lên có ý nghĩa thống kê. Điều này phù hợp với kết quả ở bảng 3.18.

Chúng tôi cũng tham khảo các nghiên cứu về ADMA ở bệnh thận mạn về mối liên quan giữa tuổi và nồng độ ADMA. Kết quả cho thấy có sự khác nhau theo từng nghiên cứu.

Tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của Danilo Fliser cho thấy có sự tương quan giữa nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn với tuổi ( $r = 0,596$ ;  $p < 0,01$ ) [65]. Nghiên cứu của Tarnow trên các bệnh thận do ĐTĐ cũng cho thấy nồng độ ADMA gia tăng cùng với tuổi [152].

Khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu ở trên. Nghiên cứu của Kielstein (2002) trên bệnh thận mạn ở các giai đoạn 1 đến giai đoạn 4 cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với tuổi ( $r = 0,03$ ;  $p = 0,87$ ) [85]. Nghiên cứu của Prabath W.B. Nanayakkara trên 93 bệnh nhân có MLCT từ 15-70 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> cũng cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với tuổi [109]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy không có sự tương quan giữa nồng độ ADMA với tuổi ở bệnh thận mạn [72],[ 98],[ 179].

Như vậy, mối liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với tuổi ở

bệnh thận mạn thay đổi theo từng nghiên cứu. Sự khác nhau này có lẽ do nồng độ ADMA bị ảnh hưởng của nhiều yếu tố trong đó sự thay đổi của MLCT cùng với tuổi là một nguyên nhân làm thay đổi nồng độ của chất này.

#### **4.3.3. Liên quan giữa nồng độ ADMA với BMI ở bệnh thận mạn**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở các nhóm BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> và BMI = 18,5 - < 23,0 kg/m<sup>2</sup> thì nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p < 0,001). Tuy nhiên, sự khác nhau về nồng độ ADMA ở hai nhóm BMI = 23,0 - < 25,0 kg/m<sup>2</sup> và BMI = 25,0 - < 30,0 kg/m<sup>2</sup> chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.21). Điều này có nghĩa là nồng độ ADMA ít bị ảnh hưởng ở các đối tượng nguy cơ béo phì hoặc béo phì độ I.

Các nghiên cứu cho thấy béo phì là yếu tố nguy cơ độc lập quan trọng của việc xuất hiện và tiến triển bệnh thận mạn [82],[ 159]. Tuy vậy mối liên quan giữa béo phì và sự giảm MLCT có thể qua trung gian của các yếu tố nguy cơ tim mạch [67],[107].

Khi xem xét tỷ lệ tăng ADMA ở các nhóm phân loại nguy cơ tim mạch theo BMI chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh tỷ lệ tăng ADMA cao nhất là ở mức BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> (Bảng 3.22). Khi so sánh với Bảng 3.18 chúng tôi cho rằng đây là các đối tượng ở giai đoạn 4 hoặc 5 là các giai đoạn có tình trạng suy mòn nhiều hơn so với các giai đoạn khác.

Khi đánh giá mối liên quan giữa nồng độ ADMA với BMI chúng tôi nhận thấy có sự tương quan nghịch giữa nồng độ chất này với BMI ở mức độ vừa (r = -0,35, p < 0,001) (Biểu đồ 3.2).

Nghiên cứu của Danilo Fliser, nghiên cứu của Jill Melendez Young và nghiên cứu của Tse-Min Lu không tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ ADMA và BMI [65],[ 93],[ 179].

Như đã nói ở trên, béo phì làm tăng nguy cơ giảm MLCT. Trong nhiều nghiên cứu ở bệnh thận mạn, BMI ở nhóm bệnh không khác biệt hoặc là cao hơn có ý nghĩa với nhóm chứng [51],[ 61],[ 85]. Trong nghiên cứu của chúng

tôi thì ngược lại, BMI ở nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng (Bảng 3.2). Thường thì ở các giai đoạn sau của bệnh thận mạn có tình trạng suy mòn/suy dinh dưỡng ngày càng nặng, đồng thời nồng độ ADMA cũng tăng lên theo sự suy giảm của chức năng thận. Chính hai yếu tố này đã góp phần vào sự tương quan nghịch giữa ADMA và BMI trong nghiên cứu của chúng tôi. Cần lưu ý rằng, suy dinh dưỡng được xem là một YTNCTM không truyền thống ở bệnh thận mạn.

#### **4.3.4. Liên quan giữa nồng độ ADMA và huyết áp ở bệnh thận mạn**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở bệnh thận mạn có THA nồng độ ADMA huyết tương là  $0,76 \pm 0,25 \mu\text{mol/L}$ , sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với nồng độ  $0,68 \pm 0,21 \mu\text{mol/L}$  ở bệnh thận mạn không THA ( $p < 0,05$ ) (Bảng 3.23).

Tỷ lệ tăng ADMA huyết tương ở nhóm bệnh thận mạn có THA là 47,2%. Tỷ lệ tăng ADMA ở nhóm bệnh thận mạn không THA là 42,6%. Sự khác nhau giữa tỷ lệ này không có ý nghĩa về mặt thống kê (Bảng 3.24). Điều này cho thấy vai trò của ADMA gây nên THA ở trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác nhau ở các đối tượng THA.

Khi đánh giá mối liên hệ giữa nồng độ ADMA huyết tương với các chỉ số huyết áp chúng tôi nhận thấy có sự tương quan thuận giữa nồng độ chất này với HATT và HATB ở mức độ yếu ( $r = 0,19$  và  $r = 0,16$  theo thứ tự,  $p < 0,05$ ), không có sự tương quan với HATTr (Bảng 3.25). Như vậy điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu từ bảng 3.24.

Nghiên cứu của Kielstein ở bệnh thận mạn cho thấy có sự tương quan thuận ở mức độ yếu giữa nồng độ ADMA với HATB ( $r = 0,14$ ;  $p = 0,38$ ). Kết quả này tương tự như ở nghiên cứu của chúng tôi. Đồng thời nghiên cứu của tác giả này không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn có THA và bệnh thận mạn không có THA [85]. Tuy nhiên ở một nghiên cứu khác, Kielstein lại tìm thấy nồng độ ADMA huyết tương ở người có tuổi THA cao hơn so với người có tuổi không THA [84]. Có lẽ đã có sự ảnh hưởng của tuổi

cao lên kết quả nghiên cứu của tác giả này. Nghiên cứu của Zhan Xiao-lin cho thấy nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn có THA cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh thận mạn không THA ( $p < 0,05$ ) [177]. Một số nghiên cứu khác cũng tìm thấy sự tương quan giữa nồng độ ADMA huyết tương và huyết áp [53],[ 101],[ 153].

Ngược lại với kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của Jill Melendez Young không tìm thấy sự liên quan giữa nồng độ ADMA với cả HATT lẫn HATTr [179]. Nghiên cứu của Özlem Çakır Madenci ở bệnh thận mạn do ĐTD cũng cho kết quả tương tự [98].

Như chúng ta đã biết, THA ở bệnh thận mạn được gây ra do nhiều nguyên nhân trong đó có vai trò của sự tăng nồng độ ADMA huyết tương làm giảm NO từ đó hạn chế tác dụng dẫn mạch của chất này [154]. Tỷ lệ bệnh nhân THA ở bệnh thận mạn tăng dần theo mức độ suy giảm chức năng thận và đạt cao nhất ở giai đoạn cuối.

Một số nghiên cứu về ADMA ở bệnh nhân THA nguyên phát cũng cho thấy có tăng nồng độ của chất này. Tuy nhiên mối tương quan của ADMA với chỉ số huyết áp không có hoặc không cao. Điều này cho thấy, trong trường hợp bệnh mạn thì vai trò của ADMA đối với THA rõ hơn [148],[ 161].

THA là nguyên nhân thứ hai dẫn đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Có nhiều bằng chứng cho thấy THA đồng hành cùng với bệnh thận mạn đóng vai trò nổi bật trong tiến triển của bệnh thận, kể cả bệnh thận do ĐTD. Hiệu quả này được thấy ngay cả khi THA ở mức độ nhẹ tới vừa. Điều này cho thấy tính nhạy cảm cao của thận đối với tổn thương do THA ở mức thấp và mối liên quan mạnh mẽ giữa THA với tổn thương thận. THA gây tổn thương thận về mô học và lâm sàng dưới hai dạng xơ hóa thận “lành tính” và “ác tính” trong đó dạng thứ 2 biểu hiện chủ yếu khi huyết áp tăng ở mức rất cao. Về mặt sinh bệnh học, tổn thương thận do THA có thể được chia làm 3 nhóm: (1) Do quá tải huyết áp hệ thống (2) Mức độ quá tải như vậy truyền đến giường mạch

thận và (3) Sự nhạy cảm của mô thận đối với tổn thương do áp lực [41].

Có lẽ do có nhiều cơ chế cùng tác động lên hiệu quả THA nên trong một số trường hợp ảnh hưởng của ADMA lên biến chứng này của bệnh thận không rõ đã dẫn đến kết quả của một số nghiên cứu không tìm thấy sự tương quan giữa nồng độ ADMA và chỉ số huyết áp. Cũng chính vì vậy mà sự tương quan giữa hai yếu tố này trong nghiên cứu của chúng tôi và của Kielstein là khá yếu. Trong nghiên cứu của Özlem Çakır Madenci, tác giả nghiên cứu trên đối tượng bệnh thận mạn do ĐTĐ chưa có MLCT bị giảm nên ảnh hưởng của các yếu tố lên huyết áp chưa nhiều. Đồng thời tác dụng của ADMA lên thận để tạo ảnh hưởng lên huyết áp cũng chưa đủ mạnh do đó mà mối liên hệ giữa nồng độ chất này với chỉ số huyết áp chưa có.

#### **4.3.5. Liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với chỉ số huyết học ở bệnh thận mạn**

Thiếu máu là biến chứng phổ biến ở bệnh thận mạn. Đây là một yếu tố nguy cơ tim mạch không truyền thống ở các bệnh nhân này. Nguyên nhân chính là do giảm sản xuất erythropoietin ở thận. Erythropoietin là một glycoprotein được nguyên bào sợi ở mô kẽ thận tiết ra. Đây là chất cần thiết giúp cho sự biệt hóa và phát triển của hồng cầu ở tủy xương. Ở bệnh thận mạn, ống thận bị teo và mô kẽ xơ hóa khiến cho tổng hợp erythropoietin bị giảm từ đó gây thiếu máu. Ngoài ra, một số nguyên nhân khác như thiếu sắt, mất máu, do các yếu tố ức chế ure, hormone cận giáp, giảm đời sống hồng cầu, thiếu folate hoặc vitamin B12... cũng góp phần gây nên thiếu máu ở bệnh thận mạn [111].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh thận thiếu máu là  $0,82 \pm 0,24 \mu\text{mol/L}$ . Nồng độ này cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ ADMA ở nhóm bệnh thận không thiếu máu là  $0,59 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.26). Tỷ lệ tăng nồng độ ADMA ở nhóm bệnh thận có thiếu máu là 65,4%; tỷ lệ này cao hơn có ý

nghĩa thống kê so với tỷ lệ tăng nồng độ ADMA ở nhóm bệnh thận không thiếu máu là 14,5%. Tỷ suất tăng nồng độ ADMA ở bệnh nhân có thiếu máu cao hơn 11 lần so với bệnh nhân không thiếu máu (OR=11,16; khoảng tin cậy 95%: 5,12-24,34;  $p<0,001$ ) (Bảng 3.27).

Khi đánh giá nồng độ ADMA theo các mức phân loại thiếu máu thì chúng tôi nhận thấy nồng độ ADMA đạt mức cao nhất ở các bệnh nhân thiếu máu nặng (Hb<80 g/L). Sự khác nhau về nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm không thiếu máu (Hb>120 g/L) với nhóm có thiếu máu nhẹ (Hb=110- <120 g/L) chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.28).

Nghiên cứu của Bing Chang Vincent Lau [88] cho thấy, ở giai đoạn 1 và 2 của bệnh thận mạn, tỷ suất chênh về nguy cơ thiếu máu (Hb<10 g/L) là như nhau. Tỷ suất này là 1,68 lần ở giai đoạn 4 và tăng lên 16,76 lần ở giai đoạn 5. Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ ADMA tăng cao nhất ở giai đoạn 5 (Bảng 3.16) tương ứng với giai đoạn có nguy cơ thiếu máu cao nhất trong nghiên cứu của tác giả trên.

Đánh giá sự liên hệ giữa nồng độ ADMA huyết tương với nồng độ Hb chúng tôi nhận thấy giữa hai yếu tố này có mối tương quan nghịch khá chặt chẽ ( $r=-0,525$ ,  $p<0,001$ ) (Bảng 3.29; Biểu đồ 3.3).

So sánh với nghiên cứu của Danilo Fliser (2005) [66] chúng tôi nhận thấy nồng độ ADMA trong nghiên cứu này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi nhưng nồng độ Hb lại cao hơn kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi. Điều này khá phù hợp với kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi vì cho thấy khi mức độ thiếu máu tăng lên thì nồng độ ADMA cũng tăng. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả này cho thấy sự tương quan giữa nồng độ ADMA với Hb chỉ ở mức độ vừa ( $r=-0,336$ ;  $p<0,001$ ).

Khi so sánh với kết quả nghiên cứu của Pietro Ravani [130] ở các bệnh thận mạn giai đoạn 2-5 chúng tôi nhận thấy nồng độ ADMA huyết tương trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả từ nghiên cứu của Pietro Ravani

( $0,78 \pm 0,23 \mu\text{mol/L}$  so với  $0,78 \pm 0,17 \mu\text{mol/L}$ ,  $p > 0,05$ ) nhưng nồng độ Hb trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn ( $10,8 \pm 2,7 \text{ g/L}$  so với  $12,8 \pm 1,5 \text{ g/L}$ ;  $p < 0,001$ ). Nguyên nhân của sự khác biệt này là do số lượng bệnh nhân ở các giai đoạn bệnh thận và mức độ thiếu máu khác nhau ở từng đối tượng.

Nghiên cứu của Kaan Gökçen ở các bệnh thận mạn cũng cho thấy sự tương quan nghịch giữa nồng độ ADMA với nồng độ Hb ở mức độ vừa ( $r = -0,292$ ;  $p = 0,018$ ) [72].

Để đánh giá liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với tình trạng thiếu máu ở bệnh thận mạn chúng tôi lập đường cong ROC (Biểu đồ 3.4). Kết quả cho thấy với điểm cắt nồng độ ADMA huyết tương  $0,7 \mu\text{mol/L}$ , thì có khả năng xuất hiện thiếu máu với độ nhạy 72,0%, độ đặc hiệu: 81,2%, diện tích dưới đường cong ROC là 82,2% (khoảng tin cậy 95%: 76,1%-88,3%). Như vậy, giá trị dự báo của thiếu máu theo nồng độ ADMA huyết tương khá tốt.

Chúng tôi cũng phát hiện thấy có sự tương quan nghịch giữa nồng độ ADMA huyết tương với số lượng hồng cầu ( $r = -0,526$ ;  $p < 0,001$ ) cũng như với Hct ( $r = -0,491$ ;  $p < 0,001$ ) (Bảng 3.29). Điều này phù hợp với mối liên quan giữa thiếu máu và tăng nồng độ ADMA huyết tương.

Thiếu máu ở bệnh thận mạn là một quá trình có nhiều nguyên nhân liên quan đến việc giảm erythropoietin, sự ức chế tạo hồng cầu của ure, đời sống hồng cầu bị rút ngắn, rối loạn cân bằng sắt. Nồng độ hormone hepcidin tăng là yếu tố chính góp phần vào sự mất cân bằng sắt do chất này gây tổn thương đến sự hấp thu và ổn định chất sắt từ kho dự trữ của cơ thể. Trong đó, yếu tố viêm đóng vai trò quan trọng trong việc sao chép hepcidin [36]. Tình trạng viêm và nhiễm trùng ở bệnh thận mạn lại khá phổ biến. Nghiên cứu của Shankar ở những người không mắc bệnh thận 15 năm cho thấy sự tăng số lượng bạch cầu có liên hệ với tỷ lệ mới mắc của bệnh thận mạn [145]. Như vậy khi bệnh thận càng tiến triển, MLCT càng giảm thì các yếu tố gây thiếu máu cũng tăng lên. Điều này giải thích mối tương quan giữa nồng độ ADMA với nồng độ Hb.



Khi đánh giá mối liên quan giữa số lượng bạch cầu và nồng độ ADMA chúng tôi phát hiện mối tương quan hồi quy yếu giữa 2 yếu tố này ( $r=-0,182$ ,  $p<0,05$ ) (Bảng 3.29). Như vậy khi nồng độ ADMA tăng theo giai đoạn bệnh thận mạn và đạt mức cao nhất ở giai đoạn 5 trong nghiên cứu của chúng tôi thì số lượng bạch cầu cũng giảm hơn so với giai đoạn 1. Điều này có thể được lý giải rằng trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân ở giai đoạn sau của bệnh thận mạn có tình trạng viêm và nhiễm trùng ít hơn so với các bệnh nhân ở giai đoạn đầu. Nghiên cứu của Bing Chang Vincent Lau ở bệnh thận mạn lại cho thấy ở các đối tượng thiếu máu thì số lượng bạch cầu cao hơn bệnh nhân không có thiếu máu [88].

#### **4.3.6. Liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với các chỉ số sinh hóa ở bệnh thận mạn**

##### *4.3.6.1. Liên quan giữa nồng độ ADMA và nồng độ hs-CRP*

Ở bệnh thận mạn, nồng độ CRP tăng theo sự tiến triển của bệnh thận [26]. Các bệnh thận mạn có nồng độ CRP tăng cao thì có nguy cơ tiến triển nhanh. Vì vậy, những bệnh nhân có nồng độ CRP > 3mg/L cần được lưu ý về khả năng suy giảm chức năng thận [163].

Khi đánh giá nồng độ trung bình của ADMA huyết tương theo các khoảng nồng độ của hs-CRP (<1 mg/L, 1-3 mg/L và >3 mg/L) chúng tôi không phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.30). Các khoảng giá trị này của hs-CRP hiện nay được xem là các các ngưỡng dự báo nguy cơ tim mạch của một cá nhân [125],[ 133]. Như vậy nồng độ ADMA huyết tương trong nghiên cứu của chúng tôi khi kết hợp với nồng độ hs-CRP không dự báo được nguy cơ tim mạch.

Khi đánh giá sự tương quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với nồng độ hs-CRP huyết thanh chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa hai chất này ( $r=-0,015$ ,  $p>0,05$ ) (Bảng 3.31).

Nghiên cứu của Danilo Fliser cũng không tìm thấy mối liên quan giữa

nồng độ ADMA với nồng độ hs-CRP [65]. Nghiên cứu của Renate Schnabel cũng không tìm thấy sự tương quan giữa nồng độ ADMA với hs-CRP [139]. Một số nghiên cứu khác cũng không tìm thấy sự liên hệ về nồng độ giữa hai chất này [49]

Ngược lại với các nghiên cứu trên, nghiên cứu của Zhan Xiao-lin tìm thấy sự tương quan thuận giữa nồng độ ADMA huyết tương và hs-CRP ở mức vừa ( $r=0,309$ ,  $p<0,01$ ) [177].

Theo Robert G. Fassett và các cộng sự thì CRP là một trong các chỉ điểm sinh học của bệnh thận mạn và là một trong những chỉ điểm giúp đánh giá sự tiến triển của bệnh thận mạn [63]. Trong nghiên cứu của Shankar (2011), nồng độ CRP không liên quan tới nguy cơ mắc bệnh thận trong tương lai. Nồng độ CRP chỉ liên quan tới tỷ lệ lưu hành của bệnh thận. Tuy nhiên, nồng độ CRP tăng có lẽ là một hiệu ứng của quá trình viêm trước đó và sự gia tăng này chỉ nổi bật ở các giai đoạn sau của bệnh thận mạn. Do đó, nồng độ CRP không thể được dùng để dự báo bệnh thận mạn. Mọi liên quan giữa CRP-bệnh thận mạn chỉ có được khi thêm các yếu tố khác như tuổi, giới, BMI, ĐTĐ hoặc THA [145].

Do mối liên quan giữa CRP và bệnh thận không thật sự chặt chẽ nên việc không có sự tương quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với nồng độ hs-CRP trong nghiên cứu của chúng tôi là hoàn toàn có thể giải thích được.

#### *4.3.6.2. Liên quan giữa nồng độ ADMA và nồng độ glucose*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giữa nồng độ ADMA huyết tương và glucose huyết tương không có sự tương quan ( $r=-0,062$ ;  $p>0,05$ ) (Bảng 3.31).

Nghiên cứu của Tarnow cho thấy không có sự tương quan giữa nồng độ glucose huyết tương với nồng độ ADMA huyết tương [152].

Nghiên cứu của Özlem Çakır Madenci ở bệnh nhân ĐTĐ cho thấy giữa nồng độ ADMA huyết tương và nồng độ glucose huyết tương có sự tương

quan hồi quy. Nghiên cứu này cũng cho thấy có sự tương quan giữa nồng độ ADMA với nồng độ HbA1C và thời gian ĐTĐ [98].

Nghiên cứu của Đỗ Văn Tùng trên các bệnh thận mạn không do ĐTĐ cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn dung nạp glucose là 16,7% [27].

Cơ chế của sự tăng nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn bên cạnh sự giảm bài tiết của thận thì chủ yếu là do giảm hoạt động của DDAH. Hoạt động sinh học của ADMA có được là thông qua ức chế sự tổng hợp NO. Sorrenti và cộng sự nhận thấy rằng sự tiếp xúc giữa tế bào nội mạc với nồng độ cao của glucose huyết tương khiến cho stress oxy hóa tăng lên, tạo ra nhiều hơn các gốc oxy tự do từ đó làm giảm DDAH và làm mất cân bằng NOS [149]. Renke Maas đưa ra giả thuyết cho rằng stress được gây ra do tăng nồng độ glucose khiến cho enzyme PRMT1 là enzyme chịu trách nhiệm cho sự methyl hóa L-arginine tăng cường hoạt động từ đó phóng thích một lượng lớn hơn ADMA từ nội bào ra huyết tương [95]. Sự kết hợp giữa giảm hoạt động DDAH, mất cân bằng NOS và tăng phóng thích ADMA từ nội bào đã khiến cho nồng độ ADMA huyết tương tăng lên, giảm nồng độ NO từ đó gây ra các rối loạn nội mạc.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu là những người không mắc bệnh ĐTĐ nên cơ chế stress oxy hóa do tăng nồng độ glucose huyết tương nói trên thật sự không nhiều. Do đó mà không có sự tương quan giữa nồng độ ADMA và nồng độ glucose huyết tương trong nghiên cứu này.

#### *4.3.6.3. Liên quan giữa nồng độ ADMA và nồng độ cholesterol*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tương quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với nồng độ TG huyết thanh, không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với nồng độ C-TP, HDL-C và LDL-C huyết thanh (Bảng 3.31).

Các nghiên cứu của Kielstein [85] , Renate Schnabel [139] không tìm thấy sự tương quan giữa nồng độ ADMA với nồng độ các cholesterol.

Về phương diện bệnh học, bệnh thận mạn dẫn đến rối loạn điều hòa chuyển hóa lipid máu, đặc biệt là đối với HDL-C và TG. Điều này dẫn đến bệnh tim mạch do xơ vữa và gây tiến triển của bệnh thận. Trong đó stress oxy hóa là một cơ chế đặc biệt quan trọng của xơ vữa động mạch được quan sát thấy ở các giai đoạn đầu của bệnh thận mạn [106].

DDAH là enzyme phân hủy ADMA. Hoạt động của enzyme này rất nhạy cảm với các stress oxy hóa. Vì vậy trong bệnh thận mạn hoạt động của DDAH bị giảm dẫn đến tăng nồng độ ADMA.

Trong nghiên cứu Framingham thì người bệnh thận mạn có nồng độ HDL-C thấp hơn và TG cao hơn so với người không có bệnh thận mạn. Nồng độ LDL-C không khác nhau mấy theo các giai đoạn bệnh thận mặc dù ở người có tuổi thì nồng độ LDL-C có cao hơn [124].

Nghiên cứu thuần tập của Mahboob Rahman (2014) trên 3939 người bệnh thận mạn cho thấy không có mối liên quan độc lập giữa nồng độ lipid hoặc lipoprotein với nguy cơ cuối cùng hoặc với tốc độ thay đổi MLCT. Tuy nhiên, có sự tương tác có ý nghĩa ( $p=0,01$ ) với nồng độ protein niệu. Ở protein niệu  $<0,2$  g/L thì cứ mỗi sự gia tăng 1 lần độ lệch chuẩn của LDL-C sẽ liên quan với nguy cơ làm giảm 26% chức năng thận ( $HR=0,74$ ). Mỗi sự gia tăng 1 lần độ lệch chuẩn nồng độ C-TP sẽ liên quan với nguy cơ làm giảm 23% chức năng thận ( $HR=0,77$ ). Tác giả đã kết luận rằng ở các bệnh nhân bệnh thận mạn không có mối liên quan độc lập giữa nồng độ C-TP, LDL-C, HDL-C, apoA-I, apoB, and Lipoprotein(a) với sự tiến triển của bệnh thận [127].

Như vậy, những rối loạn chuyển hóa lipid trong bệnh thận mạn và hoạt động DDAH bị giảm khiến cho sự tăng nồng độ ADMA và các biến đổi nồng độ của cholesterol không phải lúc nào cũng tương quan với nhau. Do đó nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ giữa nồng độ các cholesterol huyết thanh và nồng độ ADMA huyết tương, ngoại trừ TG huyết thanh.

#### **4.3.7. Liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với một số chỉ số chức năng thận ở bệnh thận mạn**

Khi đánh giá mối liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương với các chỉ số chức năng thận chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ chất này với nồng độ ure huyết thanh ( $r=0,642$ ;  $p<0,001$ ), với nồng độ creatinine huyết thanh ( $r=0,569$ ;  $p<0,001$ ) và tương quan nghịch với MLCT ( $r=-0,689$ ;  $p<0,001$ ). Như vậy sự tương quan giữa nồng độ ADMA và các yếu tố nồng độ ure, nồng độ creatinine và MLCT đều xảy ra ở mức độ khá chặt chẽ. Trong các yếu tố trên thì MLCT có sự tương quan mạnh nhất đối với nồng độ ADMA huyết thanh (Bảng 3.32).

Trong nghiên cứu của Danilo Fliser thì nồng độ ADMA huyết tương có tương quan nghịch với MLCT ( $r=-0,591$ ). Sự tương quan giữa hai yếu tố này trong nghiên cứu của Danilo Fliser là khá chặt chẽ. Khi đánh giá nồng độ trung bình của ADMA huyết tương theo mức độ giảm của MLCT thì nồng độ chất này ở nhóm có MLCT bình thường ( $\geq 90 \mu\text{mol/L}$ ) và MLCT giảm nhẹ ( $60-89 \mu\text{mol/L}$ ) không khác nhau; nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm có MLCT giảm trung bình ( $30-59 \mu\text{mol/L}$ ) và MLCT giảm nặng ( $<30 \mu\text{mol/L}$ ) cao hơn hai nhóm còn lại. Nghiên cứu của Danilo Fliser cũng nhận thấy nồng độ ADMA là chỉ số dự báo cho sự tiến triển của bệnh thận. Những bệnh thận có nồng độ ADMA huyết tương trên mức trung vị ( $\geq 0,44 \mu\text{mol/L}$ ) thì tiến triển của bệnh thận cũng nhanh hơn ( $p<0,0001$ ) [85]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức trung vị là  $0,70 \mu\text{mol/L}$  và tỷ lệ nhóm bệnh có nồng độ ADMA lớn hơn mức trung vị là 50%. Như vậy đối chiếu với kết quả nghiên cứu của Danilo Fliser thì nguy cơ tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối ở các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sẽ cao hơn.

Kết quả nghiên cứu của Ravani nhận thấy nồng độ ADMA huyết tương có tương quan hồi quy nghịch với MLCT ( $r=-0,24$ ;  $p=0,007$ ).

Nghiên cứu của Zhan Xiao-lin cũng cho thấy nồng độ ADMA huyết

tương có tương quan nghịch với MLCT dù ở mức yếu ( $r=-0,011$ ;  $p<0,01$ ).

Như vậy, các nghiên cứu ở bệnh thận mạn nói trên đều nhận thấy có sự gia tăng nồng độ ADMA huyết tương và nồng độ ADMA tương quan với sự giảm MLCT.

ADMA được chuyển hóa chủ yếu bởi DDAH, một phân nhỏ được thận thải ra ngoài qua nước tiểu [31],[ 155]. Trong trường hợp suy thận, có sự suy giảm hoạt động của DDAH, chức năng thận giảm và stress oxy hóa tăng lên [106], khả năng lọc của thận càng yếu. Đồng thời ADMA gây xơ hóa thận liên quan tới tổng hợp collagen và TGF- $\beta$ 1 [105]. Các yếu tố này giải thích tại sao nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn tương quan với MLCT.

Chúng tôi khảo sát đường cong ROC để dự đoán khả năng giảm MLCT ( $<60$  ml/ph/ $1,73$  m<sup>2</sup>) dựa vào nồng độ ADMA huyết tương. Kết quả cho thấy với điểm cắt  $\geq 0,68$   $\mu\text{mol/L}$ , nồng độ ADMA có ý nghĩa trong việc dự báo giảm MLCT với độ nhạy 86,9 %, độ đặc hiệu: 82,6%, diện tích dưới đường cong ROC là 92,1% (khoảng tin cậy 95%: 88,6%- 96,1%) (Biểu đồ 3.5). Như vậy nồng độ ADMA huyết tương có tính dự báo rất tốt về khả năng sụt giảm của MLCT $<60$  ml/ph/ $1,73$  m<sup>2</sup>. Do đó về mặt nghiên cứu, nên chẳng cần có những thử nghiệm giữ cho nồng độ ADMA không vượt quá giới hạn này để hạn chế sự tiến triển của bệnh thận.

Để dự đoán khả năng tăng nồng độ ADMA huyết tương dựa vào MLCT, chúng tôi cũng sử dụng đường cong ROC. Kết quả cho thấy với MLCT $\leq 40,2$  ml/ph/ $1,73$  m<sup>2</sup> thì có khả năng tăng nồng độ ADMA  $\geq 0,73$   $\mu\text{mol/L}$  với độ nhạy 87,5%, độ đặc hiệu 80,2% và diện tích dưới đường cong là 92,0% (khoảng tin cậy 95% : 88,8%-96,2%). Như vậy, dựa vào MLCT có thể dự đoán tăng nồng độ ADMA huyết tương với mức độ rất tốt.

#### **4.3.8. Liên quan giữa ADMAx1000 với BMI, creatinine và MLCT**

Các kết quả trình bày ở trên cho thấy nồng độ ADMA huyết tương có sự biến đổi trong một khoảng giới hạn khá hẹp. Khi đánh giá mối liên quan

giữa nồng độ ADMA huyết tương với đa biến số BMI, nồng độ creatinine và MLCT là những biến số có giá trị lớn dẫn đến kết quả các hệ số tương ứng của ADMA với các biến số vô cùng nhỏ. Vì vậy để việc diễn đạt kết quả được chính xác chúng tôi đã sử dụng biện pháp khuếch đại nồng độ ADMA huyết tương lên bằng cách nhân với 1000.

Chúng tôi nhận thấy giữa nồng độ ADMAx1000 với đa biến số BMI, nồng độ creatinine huyết thanh và MLCT có tương quan hồi quy. Cụ thể, giữa nồng độ ADMAx1000 có sự tương quan hồi quy nghịch với BMI ( $t=-2,434$ ;  $p<0,05$ ), tương quan hồi quy thuận với nồng độ creatinine ( $t=3,259$ ;  $p<0,01$ ) và tương quan hồi quy nghịch với MLCT ( $t=-7,617$ ;  $p<0,001$ ). Không có sự tương quan giữa nồng độ ADMA với các yếu tố thêm vào như tuổi, huyết áp, nồng độ Hb, Hct, nồng độ glucose huyết tương và nồng độ ure huyết thanh mặc dù khi phân tích với biến số đơn độc thì cho thấy sự tương quan (Bảng 3.33). Trong các yếu tố có sự tương quan đa biến với nồng độ ADMAx1000 thì MLCT là vẫn là yếu tố có sự tương quan mạnh nhất.

Mối liên quan giữa MLCT và nồng độ creatinine có thể giải thích được thông qua cơ chế gây tăng nồng độ ADMA ở bệnh thận mạn và cơ chế tổn thương thận mà ADMA tạo ra. Tuy nhiên sự liên quan giữa nồng độ ADMA với BMI trong mối quan hệ với cả MLCT và creatinine ở trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được giải thích bằng tình trạng suy dinh dưỡng ở các bệnh nhân bệnh thận mạn khi chức năng của thận ngày càng sút giảm.

Kết quả nghiên cứu của Prabath W.B. Nanayakkara cho thấy MLCT liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ ADMA huyết tương. Khi xét mối tương quan đa biến (tuổi, BMI, nồng độ Hcy huyết tương, HDL-C và C-TP) với nồng độ ADMA thì cũng chỉ có MLCT có ý nghĩa quyết định nồng độ ADMA huyết tương [109].

Nghiên cứu của Jaromír Eiselt và cộng sự (2014) ở bệnh thận mạn khi đánh giá mô hình hồi quy đa biến cho thấy sự tương tác giữa MLCT cao hơn (ví dụ  $>25$  ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>) và nồng độ ADMA cao hơn cho phép dự báo sự sụt

giảm nghiêm trọng nhất của MLCT mỗi năm ( $p=0,02$ ). Nghiên cứu này kết luận rằng nồng độ ADMA là một yếu tố dự báo mạnh về sự tiến triển của bệnh thận mạn ở các bệnh nhân có MLCT giữa 25- 40 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> [61].

#### **4.3.9. Liên quan giữa ADMA, tuổi, HATB, BMI, creatinine, Hb và TG với MLCT**

Khi đánh giá sự liên quan giữa đa biến số ADMA huyết tương, tuổi, HATB, BMI, creatinine, Hb và TG với MLCT chúng tôi nhận thấy có tương quan hồi quy nghịch giữa nồng độ ADMA ( $t=-57,278$ ;  $p<0,001$ ), tuổi ( $t=-627$ ;  $p<0,001$ ), HATB ( $t=-0,320$ ;  $p<0,05$ ), nồng độ TG huyết thanh ( $t=-2,482$ ;  $p<0,05$ ) và nồng độ creatinine huyết thanh ( $t=-0,032$ ;  $p<0,001$ ) với MLCT. Có tương quan hồi quy thuận với nồng độ Hb ( $t=0,220$ ;  $p<0,05$ ). Không có sự tương quan hồi quy với BMI (Bảng 3.34). Trong đó, các yếu tố nồng độ ADMA, tuổi và creatinine có tính dự báo MLCT tốt hơn so với HATB, nồng độ Hb và TG.

Như vậy nồng độ ADMA huyết tương có tương quan ở mức mạnh trong việc xác định MLCT ở nghiên cứu của chúng tôi. Creatinine là yếu tố liên quan trực tiếp kinh điển đối với MLCT và được sử dụng để đánh giá chức năng thận. Tuổi cũng có sự tương quan mạnh với MLCT trong mối quan hệ đa biến mặc dù khi đánh giá riêng lẻ với ADMA thì cho thấy sự tương quan yếu với nồng độ ADMA.

Việc nồng độ ADMA huyết tương có tương quan mạnh với MLCT cho thấy đây là yếu tố liên quan đến tiến triển của bệnh thận mạn. Creatinine là yếu tố không ảnh hưởng tới chức năng thận nhưng được dùng để đánh giá MLCT. Tuổi được xem là yếu tố ảnh hưởng tới chức năng thận do sự lão hóa.

Khả năng ADMA liên quan đến tiến triển của bệnh thận được gợi ý trước đây qua nghiên cứu của Ravani (2005) [130] và nghiên cứu của Danilo Fliser (2005) [65]. Cả hai nghiên cứu đều cho thấy nồng độ cao của ADMA dự báo tốc độ mất chức năng thận nhanh hơn. Điều này đưa ra giả thuyết cho rằng ADMA gây tổn thương thận do làm THA cầu thận dẫn đến tổn



thương nội mạc, ứ muối và gây thoái hóa tế bào [181].

Nghiên cứu của Danilo Fliser chỉ ra rằng ADMA huyết tương và creatinine huyết thanh là hai yếu tố liên quan tới sự tiến triển nhanh hơn của bệnh thận. Các bệnh nhân có nồng độ ADMA huyết tương trên mức trung vị ( $\geq 0,44 \mu\text{mol/L}$ ) thì có tốc độ tiến triển của bệnh thận nhanh hơn so với các cá nhân có nồng độ ADMA dưới mức này [65]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng bệnh nhân có nồng độ ADMA huyết tương trên mức trung vị ( $> 0,7 \mu\text{mol/L}$ ) chiếm đến 50%. Do đó nếu theo kết quả từ nghiên cứu của Danilo Fliser thì bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có nguy cơ tiến triển nhanh với số lượng lớn.

Trong nghiên cứu của Ravani, khi đánh giá độ mạnh trong mối tương quan hồi quy giữa ADMA với MLCT thì nồng độ ADMA xếp ở mức thứ ba. Sự xếp hạng này đứng sau nồng độ Hb và protein niệu. Ngoài ra, trong nghiên cứu của tác giả này, MLCT còn có tương quan hồi quy với CRP, Hcy, thời gian mắc bệnh ĐTD, canxi, phospho và axit uric. Nghiên cứu này cũng không tìm thấy sự liên quan giữa MLCT với huyết áp, BMI và với nồng độ các cholesterol [130].

Nghiên cứu của Ravani cũng cho thấy với mỗi mức tăng  $0,1 \mu\text{mol/L}$  của ADMA huyết tương sẽ làm tăng nguy cơ dẫn đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối hoặc tử vong lên thêm 20%. Kết quả này độc lập với MLCT [130].

Kết quả nghiên cứu của Maria Lajer cũng cho thấy tăng nồng độ của ADMA huyết tương gợi ý nguy cơ gia tăng sự tiến triển của bệnh thận [87].

Gần đây, kết quả từ nghiên cứu của Jaromír Eiselt và cộng sự (2014) ở bệnh thận mạn cho thấy nồng độ ADMA được xem là yếu tố gây tiến triển bệnh thận ngay cả khi  $\text{MLCT} > 36 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$  [61]. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của ADMA đối với bệnh thận từ các giai đoạn sớm.

Nghiên cứu của Jaromír Eiselt khi đánh giá mô hình hồi quy đa biến cho thấy sự tương tác giữa MLCT cao hơn (ví dụ  $> 25 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$ ) và nồng

độ ADMA cao hơn cho phép dự báo sự sụt giảm nghiêm trọng nhất của MLCT mỗi năm ( $p=0,02$ ). Nghiên cứu này kết luận rằng nồng độ ADMA là một yếu tố dự báo mạnh về sự tiến triển của bệnh thận mạn ở các bệnh nhân có MLCT giữa 25- 40 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> [61].

Cơ chế mà ADMA gây tổn thương thận được biết từ trước đây là thông qua tổn thương nội mạc, làm giảm nồng độ NO, ứ muối, gây THA.

Một cơ chế khác mà ADMA gây tổn thương nội mạc là do nó ức chế hoạt động của các tế bào gốc nội mạc (endothelial progenitor cell- EPC). Các tế bào này điều khiển sự tái tạo nội mạc. Hoạt động của tế bào này cần có sự gia tăng hoạt tính sinh học của NO. Sự ức chế tổng hợp NO được gây ra bởi nồng độ cao ADMA làm ảnh hưởng tới hiệu quả của tế bào gốc nội mạc [181].

Gần đây, nghiên cứu của Fabrice Mihout và cộng sự nhận thấy ADMA có thể gây nên bệnh thận thông qua cơ chế làm xơ hóa thận bằng sự gia tăng tổng hợp collagen và TGF- $\beta$ 1 [105].

Từ các cơ chế trên cho thấy, nồng độ ADMA càng cao thì làm cho bệnh thận tiến triển càng nhanh (MLCT càng giảm).

Ở người trưởng thành không mắc bệnh thận sau 30 tuổi, mỗi năm theo sinh lý, MLCT giảm trung bình 1ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> [30]. Tuổi càng cao thì nguy cơ mắc bệnh thận cũng lớn hơn và MLCT sẽ giảm hơn. Như vậy ở người bệnh thận mạn thì sự sụt giảm MLCT sẽ nhanh hơn vì vậy tuổi là một yếu tố liên quan đến MLCT.

#### **4.3.10. Liên quan giữa tăng nồng độ ADMA với các yếu tố nhân trắc, lâm sàng và cận lâm sàng**

Chúng tôi sử dụng hồi quy logistic để khảo sát dự đoán tăng nồng độ ADMA huyết tương bằng các yếu tố MLCT < 60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>, BMI, THA, nồng độ hs-CRP và thiếu máu.

Kết quả cho thấy MLCT < 60 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup> là yếu tố liên quan mạnh nhất ( $p < 0,001$ ), tiếp đến là yếu tố thiếu máu ( $p < 0,01$ ) so với BMI và nồng độ

hs-CRP ( $p < 0,05$ ) trong việc dự đoán tăng nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn. Yếu tố THA không có giá trị liên quan (Bảng 3.35).

Như vậy giữa sự tăng nồng độ ADMA huyết tương với sự giảm MLCT, thiếu máu, BMI và nồng độ hs-CRP có mối quan hệ đồng thời với nhau. Trong đó, yếu tố giảm MLCT ảnh hưởng đến sự tăng nồng độ ADMA huyết tương mạnh hơn so với các yếu tố còn lại. Điều này cho thấy vai trò lớn của chức năng thận đối với nồng độ của ADMA huyết tương.

Bên cạnh đó, nồng độ hs-CRP khi phân tích riêng lẻ không thấy sự tương quan với nồng độ ADMA nhưng khi kết hợp với các yếu tố trên cho thấy có ảnh hưởng tới sự tăng nồng độ ADMA huyết tương. Điều này cho thấy sự tác động phối hợp của nhiều yếu tố trong việc tăng nồng độ ADMA huyết tương.

Vallance và cộng sự là những người đầu tiên phát hiện nồng độ ADMA huyết tương tăng ở bệnh thận mạn. Ở thời điểm đó, sự suy giảm chức năng lọc nước tiểu của thận là cơ chế duy nhất được biết gây tăng nồng độ ADMA [167].

Hiện nay, các nghiên cứu cho thấy cơ chế gây tăng nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn chủ yếu do hai yếu tố: (1) Sự suy giảm chức năng thận và (2) Sự giảm hoạt động của enzyme DDAH là enzyme chịu trách nhiệm phân hủy các ADMA tự do. Ngoài ra, các yếu tố stress còn làm cho enzyme PRMT là enzyme xúc tác cho sự methyl hóa L-arginine tăng cường hoạt động tạo ra nhiều ADMA hơn trong các chuỗi protein. Ở các bệnh nhân ĐTĐ thì sự tiếp xúc kéo dài giữa tế bào nội mạc và nồng độ glucose cao cũng có khả năng ức chế hoạt động của DDAH [95]. Khi chức năng thận bị giảm sẽ khiến cho ADMA không bị thải qua nước tiểu và tích tụ lại. Đồng thời ở bệnh thận mạn có nhiều stress oxy hóa (viêm và nhiễm trùng, rối loạn lipid máu, thiếu máu, rối loạn chuyển hóa canxi phospho...) làm cho hoạt động của DDAH bị giảm. Hai cơ chế trên đã làm tăng nồng độ ADMA.

Nồng độ ADMA huyết tương tăng lại tác động trở lại gây tổn thương thận khiến cho suy thận tiến triển nhanh hơn. Đồng thời sản xuất NO sẽ bị

giảm khiến cho nguy cơ xơ vữa động mạch, khả năng dẫn mạch bị hạn chế khiến cho nguy cơ các bệnh tim mạch ở bệnh thận mạn tăng lên.

Như vậy, suy giảm chức năng thận và tăng nồng độ ADMA huyết tương có quan hệ nhân quả với nhau, tác động qua lại khiến cho hai yếu tố này ngày càng tiến triển trầm trọng hơn đưa đến các biến chứng về tim mạch và tử vong ở giai đoạn cuối.

Các nghiên cứu trên bệnh thận mạn như nghiên cứu của Ravani cho biết ở nồng độ ADMA huyết tương  $\geq 0,76 \mu\text{mol/L}$  thì cứ mỗi mức tăng  $0,1 \mu\text{mol/L}$  ADMA sẽ làm tăng nguy cơ dẫn đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối là 20,3%. Nghiên cứu của Danilo Fliser cho thấy với nồng độ ADMA huyết tương cao hơn mức trung vị thì tốc độ tiến triển của bệnh thận nhanh hơn. Nghiên cứu của Eiselt cũng kết luận rằng bệnh thận có nguy cơ tiến triển khi nồng độ ADMA tăng cao. Nghiên cứu của Kielstein cho thấy nồng độ ADMA huyết tương có khuynh hướng cao hơn ở giai đoạn suy thận tiến triển [85].

Ở các bệnh nhân bệnh thận do ĐTĐ, nồng độ ADMA tăng sớm khi MLCT vẫn còn trong giới hạn bình thường [152] và khi nồng độ ADMA tăng thì báo hiệu tốc độ suy giảm MLCT tăng lên cũng như khả năng tiến triển đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối [87].

Các nghiên cứu không phải trên bệnh thận mạn cũng cho thấy MLCT là yếu tố dự báo mạnh cho nồng độ ADMA huyết tương tăng [103].

Dựa vào mối liên quan giữa nồng độ ADMA huyết tương và chức năng thận, đã có nhiều nghiên cứu can thiệp để làm giảm nồng độ ADMA từ đó giúp cải thiện chức năng thận cũng như làm chậm sự tiến triển của bệnh thận.

Bởi vì các LDL-C bị oxy hóa là một stress ở bệnh thận mạn làm giảm hoạt động của DDAH và các statin là một trong những nhóm thuốc có tác dụng hiệu quả làm giảm nguy cơ tim mạch liên quan đến sự tăng nồng độ LDL-C nên nhiều nghiên cứu đã sử dụng statin để cải thiện chức năng nội mạc ở bệnh thận mạn. Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu cho thấy liệu pháp này không có hiệu quả lên nồng độ ADMA. Ngược lại, liệu pháp sử dụng các chất ức chế enzyme

chuyển hóa ngược angiotensin và chất ức chế thụ thể angiotensin lại tỏ ra có hiệu quả làm giảm nồng độ ADMA huyết tương. Ở các bệnh thận do ĐTĐ, việc sử dụng metformine cho thấy làm giảm nồng độ ADMA huyết tương nhưng cơ chế hoạt động của hiện tượng này có lẽ qua trung gian của việc làm giảm nồng độ glucose huyết tương [95]. Ngoài ra một số liệu trình còn sử dụng arginine hoặc Vitamin E để duy trì sự tổng hợp NO, cải thiện chức năng thận và giảm tình trạng viêm ở bệnh thận [33],[ 137].

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương ở bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn và bệnh thận-bể thận mạn chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

### 1. Nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương ở bệnh thận mạn

Nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn tăng dần theo sự suy giảm của chức năng thận.

- Nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương ở bệnh thận mạn là  $0,73 \pm 0,24 \mu\text{mol/L}$ ; ở người bình thường là  $0,47 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ).

- Nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương ở bệnh thận mạn giai đoạn 1 là  $0,52 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$ ; giai đoạn 2 là  $0,59 \pm 0,10 \mu\text{mol/L}$ ; giai đoạn 3 là  $0,68 \pm 0,11 \mu\text{mol/L}$ ; giai đoạn 4 là  $0,83 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$  và giai đoạn 5 là  $0,97 \pm 0,26 \mu\text{mol/L}$ .

- Điểm cắt của sự tăng nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương là  $0,73 \mu\text{mol/L}$ .

- Tỷ lệ tăng nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương cao nhất ở giai đoạn cuối và đạt 90,9%.

### 2. Liên quan giữa nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh thận mạn

Nồng độ ADMA huyết tương ở bệnh thận mạn liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống và không truyền thống.

- Nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương có tương quan nghịch khá chặt chẽ với mức lọc cầu thận ( $r = -0,689$ ;  $p < 0,001$ ), với nồng độ hemoglobin ( $r = -0,525$ ;  $p < 0,001$ ) và hematocrit ( $r = -0,491$ ;  $p < 0,001$ ); có tương quan thuận khá chặt chẽ với nồng độ creatinine huyết thanh ( $r = 0,569$ ;  $p < 0,001$ ) và nồng độ ure huyết thanh ( $r = 0,642$ ;  $p < 0,001$ ).

- Nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương có tương quan nghịch mức độ yếu với chỉ số khối cơ thể và số lượng bạch cầu; có tương quan thuận mức độ yếu với tuổi, với huyết áp trung bình và nồng độ triglyceride huyết thanh.

- Không có sự tương quan giữa nồng độ asymmetric dimethylarginine

huyết tương với giới, nồng độ protein phản ứng C huyết thanh độ nhạy cao và nồng độ các cholesterol huyết thanh.

- Có sự tương quan hồi quy đa biến số giữa nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương với mức lọc cầu thận ( $p < 0,001$ ), creatinine huyết thanh ( $p < 0,01$ ) và chỉ số khối cơ thể ( $p < 0,05$ ).

- Nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương ở điểm cắt  $\geq 68$   $\mu\text{mol/L}$  có ý nghĩa dự báo rất tốt sự giảm MLCT  $< 60 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$  với độ nhạy 86,9 %, độ đặc hiệu: 82,6%, diện tích dưới đường cong ROC 92,4% (khoảng tin cậy 95%: 88,6% - 96,1%); điểm cắt  $\geq 0,7 \mu\text{mol/L}$  có ý nghĩa dự báo khá tốt tình trạng thiếu máu với độ nhạy 72,0%, độ đặc hiệu: 81,2%, diện tích dưới đường cong ROC là 82,2% (khoảng tin cậy 95%: 76,1%-88,3%).

- Tăng nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương  $\geq 0,73 \mu\text{mol/L}$  được dự đoán rất tốt bằng MLCT  $\leq 40,2 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$  với độ nhạy 87,5 %, độ đặc hiệu: 80,2%, diện tích dưới đường cong ROC là 92,0% (khoảng tin cậy 95%: 88,8% - 96,2%).

- Tăng nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương bị ảnh hưởng đồng thời với mức lọc cầu thận  $< 60 \text{ ml/ph}/1,73 \text{ m}^2$  ( $p < 0,001$ ), thiếu máu ( $p < 0,01$ ), chỉ số khối cơ thể ( $p < 0,05$ ) và nồng độ protein phản ứng C huyết thanh độ nhạy cao ( $p < 0,05$ ); trong lúc tăng huyết áp không phải là yếu tố dự đoán đồng thời với các yếu tố trên.

## **KIẾN NGHỊ**

Qua kết quả của nghiên cứu này, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị như sau:

1. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để tìm ra các yếu tố nguyên nhân bên dưới của mối liên quan giữa nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương ở bệnh thận mạn và các yếu tố nguy cơ tim mạch.

2. Cần mở rộng cỡ mẫu và nghiên cứu nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương ở người bình thường cũng như ở bệnh nhân bệnh thận mạn ở các giai đoạn khác nhau, các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối được điều trị bảo tồn hoặc điều trị thay thế thận để thiết lập một khoảng giá trị sinh lý của nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương từ đó có các nghiên cứu can thiệp lên sự thay đổi nồng độ của chất này.



**DANH MỤC**  
**CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Hoàng Trọng Ái Quốc, Võ Tam, Hoàng Việt Thắng (2016), “Nghiên cứu nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối”, *Tạp chí Y Dược Học*, số 30, tr.71-76.
2. Hoàng Trọng Ái Quốc, Võ Tam, Hoàng Việt Thắng (2016), “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”, *Tạp chí Y Dược Học*, số 32, tr.50-59.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TIẾNG VIỆT

- [1]. Cục Quản Lý Khám Chữa Bệnh (2010), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp, Bộ Y Tế.
- [2]. Hoàng Bùi Bảo (2006), *Nghiên cứu rối loạn cân bằng Canxi-Phốtpho và hóc môn cận giáp ở bệnh nhân suy thận mạn*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học y dược Huế.
- [3]. Nguyễn Duy Cường và Đoàn Thị Thu Nghĩa (2014), "Nghiên cứu tình trạng cường cận giáp trạng thứ phát ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ tại Thái Bình", *Y học thực hành*, số 4, tr.19-21.
- [4]. Nguyễn Tá Đông (2014), "Kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh thận mạn-Đánh giá qua thực hành điều trị ngoại trú tại khoa Nội Tim mạch-Bệnh viện Trung Ương Huế", *Tạp chí tim mạch học Việt Nam*, số 66, tr.280-290.
- [5]. Phạm Mạnh Hùng và Phạm Gia Khải (2011), *Các yếu tố nguy cơ thường gặp của bệnh tim mạch*, Hội Tim Mạch Học Quốc Gia Việt Nam.
- [6]. Trần Thị Bích Hương (2004), "Vai trò của creatinine huyết thanh trong thăm dò chức năng lọc cầu thận", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, tập 8(2), tr.43-49.
- [7]. Trần Thị Thu Hương và Nguyễn Việt Dũng (2013), "Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ hs-crp với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở cán bộ diện bảo vệ sức khỏe tỉnh Thái Nguyên", *Y học thực hành*, số 9, tr. 93-96.
- [8]. Hoàng Khánh (2014), "Tăng huyết áp và đột quy", *Tạp chí tim mạch học Việt Nam*, số 66, tr.43-57.
- [9]. Trần Đặng Đăng Khoa, Võ Tam và Trần Hữu Dàng (2012), "Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân suy thận mạn điều trị bảo tồn tại Bệnh Viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ", *Tạp chí Nội Tiết-Đái Tháo Đường*, số 6(1), tr.583-591.

- [10]. Đinh Đức Long và Lê Thanh Bình (2014), "Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân suy thận mạn tính có chỉ định làm lỗ thông động tĩnh mạch tại bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí y học thực hành*, số 3, tr.18-21.
- [11]. Huỳnh Văn Minh (2014), *Phân loại tăng huyết áp của Phân Hội Tăng Huyết Áp*, Phân hội Tăng Huyết Áp Việt Nam.
- [12]. Huỳnh Văn Minh (2007), *Bài giảng bệnh học nội khoa*, Tập 2, Bộ môn nội, Trường đại học y Huế, tr.67-74.
- [13]. Huỳnh Văn Nhuận (2009), *Nghiên cứu biến đổi nồng độ homocystein máu và hiệu quả điều trị ở bệnh nhân suy thận mạn chạy thận nhân tạo*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế.
- [14]. Hồ Đăng Phúc (2005), *Sử dụng phần mềm SPSS trong phân tích số liệu*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, 70 Trần Hưng Đạo, Hà Nội.
- [15]. *CREJ2* (2013), Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Strasse 116, D 68305, Mannheim.
- [16]. *CRPLX* (2013), Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Strasse 116, D 68305, Mannheim.
- [17]. *LDL-C* (2013), Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim.
- [18]. Võ Tam (2004), *Nghiên cứu tình hình và đặc điểm suy thận mạn ở người trưởng thành trong một số vùng thuộc tỉnh Thừa Thiên Huế*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế
- [19]. Nguyễn Văn Tân (2015), *Nghiên cứu sự khác biệt về lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân trên và dưới 65 tuổi*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
- [20]. Hoàng Việt Thắng (2007), *Nghiên cứu tăng huyết áp và rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Huế.

- [21]. Hoàng Việt Thắng và các cộng sự (2014), "Nghiên cứu tăng huyết áp ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối", *Tạp chí tim mạch học Việt Nam*, số 66, tr.417-426.
- [22]. Nguyễn Bá Thắng (2015), *Khảo sát các yếu tố tiên lượng của nhồi máu não do tắc động mạch cảnh trong*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
- [23]. Nguyễn Hữu Thịnh, Nguyễn Thị Thúy Hằng và Hoàng Bùi Bảo (2013), "Khảo sát một số yếu tố nguy cơ tim mạch và bất thường điện tim, siêu âm tim ở bệnh nhân đang chờ ghép thận", *Tạp chí Y Dược Học*, Số 19 tr.26-30.
- [24]. Nguyễn Hải Thủy (2012), "Vai trò chất chỉ điểm sinh học trong bệnh lý xơ vữa động mạch", *Tạp chí Nội Tiết-Đái Tháo Đường*, số 6(2), tr.255-270.
- [25]. Trần Thị Ngọc Thư và Nguyễn Hải Thủy (2012), "Nghiên cứu microalbumin niệu và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2", *Tạp chí Nội Tiết-Đái Tháo Đường*, số 6(1), tr.143-148.
- [26]. Nguyễn Văn Tuấn (2015), *Nghiên cứu nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế.
- [27]. Đỗ Văn Tùng, Đỗ Minh và Dương Văn Hải (2012), "Nghiên cứu rối loạn glucose máu ở bệnh nhân suy thận mạn điều trị tại bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Thái Nguyên", *Tạp chí Nội Tiết-Đái Tháo Đường*, số 6(1), tr.788-794.
- [28]. Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015), *Nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps, hormone tuyến cận giáp huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế.
- [29]. Trần Văn Vũ (2015), *Đánh giá tình trạng dinh dưỡng ở bệnh nhân bệnh thận mạn*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
- [30]. Nguyễn Thị Xuyên (2015), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh về thận-tiết niệu*, Bộ Y Tế, tr.129-138.

## TIẾNG ANH

- [31]. Achan V., Broadhead M., Malaki M. et al (2003), "Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase", *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, vol.23(8), pp.1455-9.
- [32]. Ahmadi S., Zahmatkesh G., Ahmadi E. et al (2015), "Association of Body Mass Index with Clinical Outcomes in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Cardiorenal Medicine*, vol. 6(1), pp.37-49.
- [33]. Aldámiz-Echevarría L. and Andrade F. (2012), "Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease", *International Journal of Molecular Sciences*, vol.13(9), pp.11288-311.
- [34]. Alexander N., Matsushita K., Sang Y. et al (2015), "Kidney measures with diabetes and hypertension on cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study", *American Journal of Nephrology*, vol.41(4-5), pp.409-17.
- [35]. Asmarawati T.P., Widodo, Taha M. et al (2016), "Comparison of Asymmetric Dimethylarginine Levels Between Stages Three, Four, and Five Non-dialysis of Chronic Kidney Disease", *The Indonesian Journal of Internal Medicine*, vol. 48(1), pp.28-34.
- [36]. Babitt J. L. and Lin H. Y. (2012), "Mechanisms of anemia in CKD", *Journal of American Society of Nephrology*, vol.23(10), pp.1631-1634.
- [37]. Balagopal P., de Ferranti S. D., Cook S. et al (2011), "Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association", *Circulation*, vol.123(23), pp.2749-69.

- [38]. Bayrak T., Bayrak A., Işıldak M. et al (2014), "Increased asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and decreased homocysteine thiolactonase/paraoxonase (HTLase/PONase) activities are related to the risk of cardiovascular disease in prediabetic/diabetic patients", *Turkish Journal of Biochemistry*, vol.39(3), pp.270–276.
- [39]. Belarbia A., Nouria S., Sahtout W. et al (2015), "Metabolic syndrome and chronic kidney disease", *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, vol.26(5), pp.931-40.
- [40]. Beltowski J., Kedra A. (2006), "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy", *Pharmacological Reports*, vol.58(2), pp.159-78.
- [41]. Bidani A.K., Griffin K.A. (2004), "Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy", *Hypertension*, vol.44(5), pp.595-601.
- [42]. Black H.R. (1992), "Cardiovascular Risk Factors", *Heart book*, Yale University School of Medicine, New York, pp.32-36.
- [43]. Böger R.H., Endres H. G., Schwedhelm E. et al (2011), "Asymmetric dimethylarginine as an independent risk marker for mortality in ambulatory patients with peripheral arterial disease", *Journal of Internal Medicine*, vol.269(3), pp.349-361.
- [44]. Böger R.H. (2005), "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials", *Vascular Medicine*, vol.10, pp.S19-25.
- [45]. Bulau P., Zakrzewicz D., Kitowska K. et al (2007), "Analysis of methylarginine metabolism in the cardiovascular system identifies the lung as a major source of ADMA", *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol.292(1), pp.L18-24.
- [46]. Can F., Ziyrek M., Erdem S. et al (2014), "The association between coronary atherosclerotic burden and asymmetric dimethylarginine, carotis intima media thickness and endothelial function", *Turk Kardiyol Dern Ars*, vol.42(8), pp.701-709.

- [47]. Cardounel A.J., Cui H., Samouilov A. et al (2007), "Evidence for the pathophysiological role of endogenous methylarginines in regulation of endothelial NO production and vascular function", *Journal of Biological Chemistry*, vol.282(2), pp.879-87.
- [48]. Carrero J.J. (2010), "Gender Differences in Chronic Kidney Disease: Underpinnings and Therapeutic Implications", *Kidney and Blood Pressure Research*, vol.33, pp.383–392.
- [49]. Cavalca V., Veglia F., Squellerio I. et al (2012), "Circulating levels of dimethylarginines, chronic kidney disease and long-term clinical outcome in non-ST-elevation myocardial infarction", *PLoS One*, vol.7(11), pp.e48499.
- [50]. Chen J. (2010), "Epidemiology of hypertension and chronic kidney disease in China", *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol.19(3), pp.278-82.
- [51]. Chen J., Hamm L. L., Mohler E. R. et al (2015), "Interrelationship of Multiple Endothelial Dysfunction Biomarkers with Chronic Kidney Disease", *PLoS One*, vol.10(7), pp.e0132047.
- [52]. Chen T.K., Estrella M. M., Astor B. C. et al (2015), "Longitudinal changes in hematocrit in hypertensive chronic kidney disease: results from the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)", *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol.30(8), pp.1329-35.
- [53]. Christian F., Schweitzer F., Karge E. et al (2003), "Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases", *Clinica Chimica Acta*, vol.336(1–2), pp.1-12.
- [54]. Cooke J.J. (2004), "Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker?", *Circulation*, vol.109(15), pp.1813-8.

- [55]. Currie G., Delles C. (2013), "Proteinuria and its relation to cardiovascular disease", *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, vol.7, pp.13-24.
- [56]. Damiani S.A., Khoja S.M. (2011), "Serum Asymmetric Dimethyl-L-arginine in Renal Failure Patients Living in Jeddah Region, Saudi Arabia", *Trends in Medical Research*, vol.6(1), pp.14-22.
- [57]. Devarajan P. (2010), "The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease", *Advances in Chronic Kidney Disease*, vol.17(6), pp.469-79.
- [58]. Dobrian A.D. (2012), "ADMA and NOS regulation in chronic renal disease: beyond the old rivalry for l-arginine", *Kidney International*, vol.81(8), pp.722-4.
- [59]. Douglas J.G., Bakris G.L., Epstein M. et al (2003), "Consensus Statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks", *Archives of Internal Medicine*, vol.163, pp.525-541.
- [60]. Dweik R.A. (2007), "The lung in the balance: arginine, methylated arginines, and nitric oxide", *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol.292, pp.L15-7.
- [61]. Eiselt J., Rajdl D., Racek J. et al (2014), "Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: a one-year follow-up study", *Kidney and Blood Pressure Research*, vol.39, pp.50-7.
- [62]. Emerging Risk Factors Collaboration (2012), "C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction", *The New England journal of medicine*, vol.367, pp.1310-20.
- [63]. Fassett R.G., Venuthurupalli S. K., Gobe G. C. et al (2011), "Biomarkers in chronic kidney disease: a review", *Kidney International*, vol.80, pp.806-21.



- [64]. Fishbane S. (2005), "Anemia, chronic kidney disease and cardiovascular disease: The clinical trails", *Advanced Studies in Medicine*, vol.5(7A), pp.S715-S719.
- [65]. Fliser D., Kielstein J.T., Haller H. et al (2003), "Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease?", *Kidney International*, vol.63(84), pp.S37-S40.
- [66]. Fliser D., Kronenberg F., Kielstein J. T. et al (2005), "Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study", *Journal of the American Society of Nephrology*, vol.16, pp.2456-61.
- [67]. Foster M.C., Hwang S. J., Larson M. G. et al (2008), "Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study", *American Journal of Kidney Diseases*, vol.52(1), pp.39-48.
- [68]. Foster M.C., Rawlings A. M., Marrett E. et al (2013), "Cardiovascular risk factor burden, treatment, and control among adults with chronic kidney disease in the United States", *American Heart Journal*, vol.166(1), pp.150-6.
- [69]. Gajjala P.R., Sanati M., Jankowski J. et al (2015), "Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Kidney Disease with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases as Its Comorbidities", *Frontiers in Immunology*, vol.6, pp.340.
- [70]. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al (2013), ""Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention"", *Lancet*, vol.382, pp.339-352.
- [71]. Go A.S., Chertow G.M., Dongjie Fan D. et al (2004), "Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization", *The New England journal of medicine*, vol.351, pp.1296-305.

- [72]. Gökçen K., Kilicarslan H., Coskun B. et al (2016), "Effect of ADMA levels on severity of erectile dysfunction in chronic kidney disease and other risk factors", *Canadian Urological Association journal*, vol.10(1-2), pp.E41-5.
- [73]. Ha D.A, Goldberg R. J., Allison J. J. et al (2013), "Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of High Blood Pressure: A Population-Based Survey in Thai Nguyen, Vietnam", *PLoS One*, vol.8(6), pp.e66792.
- [74]. *HDLC3* (2012), Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim.
- [75]. Immundiagnostik AG (2014), *ADMA ELISA KIT for the determination of ADMA in human serum, citrate and EDTA plasma*, Stubenwald-Allee 8a, D 64625 Bensheim.
- [76]. Inoue S., Zimmet P. (2000), *The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment*, Health Communications Australia Pty Limited, pp.17-20.
- [77]. Jacobi J., Tsao P.S (2008), "Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation limits? A systematic review", *American journal of nephrology*, vol.28, pp.224-37.
- [78]. Jha V. (2013), "Current status of end-stage renal disease care in India and Pakistan", *Kidney International Supplements*, vol.3, pp.157-160.
- [79]. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al (2013), "Chronic kidney disease: global dimension and perspectives", *Lancet*, vol.382, pp.260-72.
- [80]. Jindal A., Garcia-Touza M., Jindal N. et al (2013), "Diabetic kidney disease and the cardiorenal syndrome: old disease, new perspectives", *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol.42(4), pp.789-808.
- [81]. Kakimoto Y., Akazawa S. (1970), "Isolation and Identification of  $N^G, N^G$ - and  $N^G, N'^G$ -Dimethylarginine,  $N\epsilon$ -Mono-, Di-, and Trimethyllysine, and Glucosylgalactosyl- and Galactosyl- $\delta$ -hydroxylysine from Human Urine ", *Journal of Biological Chemistry*, vol.245(21), pp.5751-5758.

- [82]. Kawamoto R., Kohara K., Tabara Y. et al (2008), "An Association between Body Mass Index and Estimated Glomerular Filtration Rate", *Hypertension research*, vol.31, pp.1559-1564.
- [83]. Khan Z., Pandey M. (2014), "Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update", *Saudi Journal of Biological Sciences*, vol.21, pp.294-9.
- [84]. Kielstein J.T., Bode-Boger S. M., Frolich J. C. et al (2003), "Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects", *Circulation*, vol.107, pp.1891-5.
- [85]. Kielstein J.T., Boger R. H., Bode-Boger S. M. et al (2002), "Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease", *Journal of the American Society of Nephrology*, vol.13, pp.170-6.
- [86]. Lai S., Mariotti A., Coppola B. et al (2014), "Uricemia and homocysteinemia: nontraditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease--preliminary data", *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol.18, pp.1010-7.
- [87]. Lajer M., Teerlink T., Tarnow L. et al (2008), "Plasma Concentration of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Type 1 Diabetic Patients With Diabetic Nephropathy", *Diabetes Care*, vol.31, pp.747-752.
- [88]. Lau B.C.V., Ong K.Y., Yap C.W. et al (2015), "Predictors of anemia in a multi-ethnic chronic kidney disease population: a case-control study", *SpringerPlus*, vol.4.
- [89]. Lawesson S.S., Alfredsson J., Szummer K. et al (2015), "Prevalence and prognostic impact of chronic kidney disease in STEMI from a gender perspective: data from the SWEDHEART register, a large Swedish prospective cohort", *British Medical Journal Open*, vol.5, pp. e008188.

- [90]. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al (2003), "National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification", *Annals of Internal Medicine*, vol.139, pp.137-47.
- [91]. Lewis R. (2009), "The pathophysiology underlying chronic kidney disease", *Primary Care Cardiovascular Journal*, Special issue: chronic kidney disease, pp.11-14.
- [92]. Lu J.L., Kalantar-Zadeh K., Ma J. Z. et al (2014), "Association of body mass index with outcomes in patients with CKD", *Journal of the American Society of Nephrology*, vol.25, pp.2088-96.
- [93]. Lu T.M., Chung M. Y., Lin C. C. et al (2011), "Asymmetric dimethylarginine and clinical outcomes in chronic kidney disease", *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol.6, pp.1566-72.
- [94]. Luiking Y.C., Ten Have G. A., Wolfe R. R. et al (2012), "Arginine de novo and nitric oxide production in disease states", *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol.303, pp.E1177-89.
- [95]. Maas R. (2005), "Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA)", *Vascular Medicine*, vol.10, pp.S49-57.
- [96]. MacAllister R. J., Rambašek M. H., Vallance P. et al (1996), "Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure", *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol.11(12), pp.2449-52.
- [97]. Mackay J., Mensah G.A. (2003), "Risk factor: blood pressure", *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, World Health Organisation, pp.28-29.
- [98]. Madenci Ö.Ç., Yucel N., Arikan Z. et al (2013), "The Relationship Between Glycemic Control And Asymmetrical Dimethylarginine Levels", *Turkish Journal of Biochemistry*, vol.38(3), pp.286-290.
- [99]. Mahmoodi B.K., Matsushita K., Woodward M. et al (2012), "Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage

renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis", *Lancet*, vol.380(9854), pp.1649-61.

- [100].Mancia G. (2013), "2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension", *Journal of Hypertension*, vol.31, pp.1281–1357.
- [101].Matsuguma K., Ueda S., Yamagishi S. et al (2006), "Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease", *Journal of the American Society of Nephrology*, vol.17, pp.2176-83.
- [102].McCullough P.A., Jurkovitz C. T., Pergola P. E. et al (2007), "Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)", *Archives of Internal Medicine*, vol.167, pp.1122-9.
- [103].Meinitzer A., Seelhorst U., Wellnitz B. et al (2007), "Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study)", *Clinical Chemistry*, vol.53(2), pp.273-83.
- [104].Menon V., Gul A., Sarnak M.J. (2005), "Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease", *Kidney International*, vol. 68 pp.pp.1413–1418.
- [105].Mihout F., Shweke N., Bige N. et al (2011), "Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces chronic kidney disease through a mechanism involving collagen and TGF-beta1 synthesis", *Journal of Pathology*, vol.223, pp.37-45.
- [106].Modaresi A., Nafar M., Sahraei Z. (2005), "Oxidative stress in CKD", *Iranian Journal of Kidney Diseases* , vol.9, pp.165-179.
- [107].Mount P., Davies M., Choy S. W. et al (2015), "Obesity-Related Chronic Kidney Disease-The Role of Lipid Metabolism", *Metabolites*, vol.5, pp.720-32.

- [108].Muraga K., Nishiyama Y., Otsuka T. et al (2014), "The asymmetric dimethylarginine level is associated with the predicted stroke risk in Japanese women", *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, vol.21, pp.640-7.
- [109].Nanayakkara P.W.B., Teerlink T., Stehouwer C. D. et al (2005), "Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure", *Kidney International*, vol.68, pp.2230-6.
- [110].National Cholesterol Education Program, Lung National Heart, Blood Institute and National Institutes of Health (2002), *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*.
- [111].National Kidney Foundation (2002), "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification", pp.S1-266.
- [112].National Kidney Foundation (2013), "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease", *Kidney International*, vol.3(1), pp.1-150.
- [113].Nerpin E., Ingelsson E., Riserus U. et al (2011), "The combined contribution of albuminuria and glomerular filtration rate to the prediction of cardiovascular mortality in elderly men", *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol.26, pp.2820-7.
- [114].Neugarten J., Acharya A., Silbiger S.R. (2000), "Effect of Gender on the Progression of Nondiabetic Renal Disease: A Meta-Analysis", *Journal of the American Society of Nephrology*, vol.11, pp.319–329.

- [115]. Nguyen Q.N., Pham S. T., Do L. D. et al (2012), "Cardiovascular disease risk factor patterns and their implications for intervention strategies in Vietnam", *International Journal of Hypertension*, vol.2012, pp.560397.
- [116]. Ninomiya T., Perkovic V., De Galan B. E. et al (2009), "Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes", *Journal of the American Society of Nephrology*, vol.20(8), pp.1813-21.
- [117]. North B.J., Sinclair D.A. (2012), "The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease", *Circulation Research*, vol.110, pp.1097-1108.
- [118]. O'Neill W. C. (2016), "Targeting serum calcium in chronic kidney disease and end-stage renal disease: is normal too high?", *Kidney International*, vol.89(1), pp.40-5.
- [119]. Ogawa T., Kimoto M., Sasaoka K. (1989), "Purification and properties of a new enzyme  $N^G$ ,  $N^G$ - Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase, from cat kidney", *Journal of Biological Chemistry*, vol.264(17), pp.10205-10209.
- [120]. Oh K., Park S. K., Park H. C. et al (2014), "KNOW-CKD (Korean cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease): design and methods", *BMC Nephrology*, vol.15, pp.80.
- [121]. Oliveros E., Somers V. K., Sochor O. et al (2014), "The concept of normal weight obesity", *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol.56, pp.426-433.
- [122]. Oluseysi A., Enajite O. (2016), "Malnutrition in pre-dialysis chronic kidney disease patients in a teaching hospital in Southern Nigeria", *African Health Sciences*, vol.16(1), pp.234-41.
- [123]. Omer N., Rohilla A., Rohilla S. et al (2012), "Nitric Oxide: Role in Human Biology", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, vol.4(2), pp.105-109.

- [124]. Parikh N.I., Hwang S. J., Larson M. G. et al (2006), "Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control", *Archives of Internal Medicine*, vol.166, pp.1884-91.
- [125]. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al (2003), "Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association", *Circulation*, vol.107, pp.499-511.
- [126]. Pecchini P., Malberti F., Mieth M. et al (2012), "Measuring asymmetric dimethylarginine (ADMA) in CKD: a comparison between enzyme-linked immunosorbent assay and liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry", *Journal of Nephrology*, vol.25(6), pp.1016-22.
- [127]. Rahman M., Yang W., Akkina S. et al (2014), "Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: The CRIC study", *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol.9, pp.1190-8.
- [128]. Raji Y., Mabayoje O., Bello T. (2015), "Familial clustering of risk factors for cardiovascular disease among first-degree relatives of patients with chronic kidney disease in a sub-Saharan African population", *Cardiovascular Journal of Africa*, vol.26, pp.S11-4.
- [129]. Ramirez S.P.B., McClellan W., Port F. K. et al (2002), "Risk factors for proteinuria in a large, multiracial, southeast Asian population", *Journal of the American Society of Nephrology*, vol.13, pp.1907-17.
- [130]. Ravani P., Tripepi G., Malberti F. et al (2005), "Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach", *Journal of the American Society of Nephrology*, vol.16, pp.2449-55.
- [131]. Reiner Z., Catapano A. L., De Backer G. et al (2011), "ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for



the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)", *European Heart Journal*, vol.32, pp.1769-818.

- [132]. Ridker P.M. (2003), "C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke", *Circulation*, vol.108, pp.e81-5.
- [133]. Ridker P.M. (2003), "Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention", *Circulation*, vol.107, pp.363-9.
- [134]. Ronden R.A., Houben A.J.H.M., Teerlink T. et al (2012), "Reduced renal plasma clearance does not explain increased plasma asymmetric dimethylarginine in hypertensive subjects with mild to moderate renal insufficiency", *American Journal of Physiology- Renal Physiology*, vol.303, pp.F149–F156.
- [135]. Rydén L., Grant P. J., Anker S. D. et al (2013), "ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)", *European Heart Journal*, vol.34, pp.3035-87.
- [136]. Sagun G., Kantarci G., Mesci B. et al (2010), "Frequency of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in patients with chronic kidney disease", *Clinical Medicine & Research*, vol.8(3-4), pp.135-41.
- [137]. Saran R. (2003), "Impact of vitamin E on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in chronic kidney disease (CKD): a pilot study", *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol.18(11), pp.2415-2420.
- [138]. Sarnak M.J., Levey A. S., Schoolwerth A. C. et al (2003), "Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular

Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention", *Circulation*, vol.108, pp.2154-69.

- [139]. Schnabel R., Blankenberg S., Lubos E. et al (2005), "Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study", *Circulation Research*, vol.97, pp.e53-9.
- [140]. Schwedhelm E. (2005), "Quantification of ADMA: analytical approaches", *Vascular Medicine*, vol.10, pp.S89-95.
- [141]. Schwedhelm E., Tan-Andresen J., Maas R. et al (2005), "Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the analysis of asymmetric dimethylarginine in human plasma", *Clinical Chemistry*, vol.51, pp.1268-71.
- [142]. Schwedhelm E., Xanthakis V., Renke Maas R. et al (2009), "Asymmetric Dimethylarginine Reference Intervals Determined with Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry: Results from the Framingham Offspring Cohort", *Clinical Chemistry*, vol.55, pp.1539–1545.
- [143]. Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E. et al (2015), "Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people", *Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol.3, pp.105-13.
- [144]. Shaman A. M., Kowalski S.R. (2015), "Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease", *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol.24, pp.494–505.
- [145]. Shankar A., Sun L., Klein B. E. et al (2011), "Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study", *Kidney International*, vol.80, pp.1231-8.
- [146]. Sim J.J., Shi J., Kovesdy C. P. et al (2014), "Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population", *Journal of the American College of Cardiology*, vol.64(6), pp.588-97.

- [147]. Široká R., Trefil L., Racek J. et al (2006), "Comparison of asymmetric dimethylarginine detection – HPLC and ELISA methods (technical brief)", *Klinická Biochemie A Metabolismus*, vol.14(35), pp.111–113.
- [148]. Sonmez A., Celebi G., Erdem G. et al (2010), "Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension", *Clinical and Experimental Hypertension*, vol.32(3), pp. 179-83.
- [149]. Sorrenti V., Mazza F., Campisi A. et al (2006), "High Glucose-Mediated Imbalance of Nitric Oxide Synthase and Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Expression in Endothelial Cells", *Current Neurovascular Research*, vol.3, pp.49-54.
- [150]. Stenvinkel P., Barany P., Chung S.H. et al (2002), "A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients", *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol.17, pp.1266-1274.
- [151]. Tangri N., Komenda P., Rigatto C. (2013), "Age and Outcomes in CKD", *American Journal of Kidney Diseases*, vol.62(2), pp.225-227.
- [152]. Tarnow L., Stehouwer C.D.A., Howind P. et al (2004), "Elevated Plasma Asymmetric Dimethylarginine as a Marker of Cardiovascular Morbidity in Early Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes", *Diabetes Care*, vol.27, pp.765-769.
- [153]. Tayeh O., Fahmi A., Islam M. et al (2011), "Asymmetric dimethylarginine as a prognostic marker for cardiovascular complications in hypertensive patients", *The Egyptian Heart Journal*, vol.63, pp.117-124.
- [154]. Tedla F. M., Brar A., Browne R. et al (2011), "Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence", *International Journal of Hypertension*, vol.2011, pp.132405.
- [155]. Teerlink T. (2005), "ADMA metabolism and clearance", *Vascular Medicine*, vol.10, pp.S73-81.

- [156]. Teerlink T., Luo Z., Palm F. et al (2009), "Cellular ADMA: regulation and action", *Pharmacological Research*, vol.60(6), pp.448-60.
- [157]. Tetty H., Syakib B., Mansyur A. (2009), "The Analysis of Asymmetric Dimethylarginine and Homocysteine in Patients with Chronic Kidney Disease", *The Indonesian Biomedical Journal*, vol.1(2), pp.64.
- [158]. Thermo Fisher Scientific Inc (2010), *ELISA technical guide and protocols*, Pierce Biotechnology, PO Box 117, 3747 N. Meridian Road Rockford, IL 61105 USA, pp.2.
- [159]. Thomas G., Sehgal A. R., Kashyap S. R. et al (2011), "Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis", *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol.6, pp.2364-73.
- [160]. Thomas R., Kanso A., Sedor J.R. (2008), "Chronic kidney disease and its complications", *Primary Care: Clinics in Office Practice*, vol.35, pp.329-44, vii.
- [161]. Torbjorn Holm, Pal Aukrust, Erik Aagaard et al (2002), "Hypertension in relation to nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, and inflammation: different patterns in heart transplant recipients and individuals with essential hypertension", *Transplantation*, vol.74(10), pp.1395–1400.
- [162]. Tripepi G., Mattace Raso F., Sijbrands E. et al (2011), "Inflammation and asymmetric dimethylarginine for predicting death and cardiovascular events in ESRD patients", *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol.6, pp.1714-21.
- [163]. Tsai Y.C., Hung C. C., Kuo M. C. et al (2012), "Association of hsCRP, white blood cell count and ferritin with renal outcome in chronic kidney disease patients", *PLoS One*, vol.7(12), pp.e52775.
- [164]. Tsukamoto Y., Jha V., Becker G. et al (2010), "A challenge to chronic kidney disease in Asia: The report of the second Asian Forum of Chronic Kidney Disease Initiative", *Nephrology*, vol.15, pp.248-52.

- [165]. Tsukamoto Y., Wang H., Becker G. et al (2009), "Report of the Asian Forum of Chronic Kidney Disease Initiative (AFCKDI) 2007. "Current status and perspective of CKD in Asia": diversity and specificity among Asian countries", *Clin Exp Nephrol*, vol.13(3), pp.249-56.
- [166]. United States Renal Data System (2014), "USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States", National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
- [167]. Vallance P., Leone A., Calver A. et al (1992), "Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis", *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol.20 Suppl 12, pp.S60-2.
- [168]. Van der Velde M., Matsushita K., Coresh J. et al (2011), "Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts", *Kidney International*, vol.79, pp.1341-52.
- [169]. Vlagopoulos P.T., Tighiouart H., Weiner D. E. et al (2005), "Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease", *Journal of the American Society of Nephrology*, vol.16, pp.3403-10.
- [170]. Weiner D.E. (2007), "Causes and consequences of chronic kidney disease: implications for managed health care", *Journal of Managed Care Pharmacy*, vol.13(3 Suppl), pp.S1-9.
- [171]. Whatley H. (2001), "Basic Principles and Modes of Capillary Electrophoresis", *Clinical and Forensic Applications of Capillary Electrophoresis*, Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp.21-57.
- [172]. Willeit P., Freitag D. F., Laukkanen J. A. et al (2015), "Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies", *Journal of American Heart Association*, vol.4, pp.e001833.

- [173]. World Health Organization (2005), *Affordable technology: blood pressure measuring devices for low resource settings*, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.
- [174]. World Health Organization (2011), *Haemoglobin concentration for the diagnosis of anemia and assessment of severity*.
- [175]. World Health Organization (2013), "Why hypertension is a major public health issue", *A global brief on hypertension*, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland, pp.9.
- [176]. Wu C., Zheng C. M., Lin Y. F. et al (2012), "Role of homocysteine in end-stage renal disease", *Clinical Biochemistry*, vol.45, pp.1286-94.
- [177]. Xiao-lin Z., Shu-xia F., Li-ping Z. et al (2013), "Correlation between serum asymmetric dimethylarginine and blood pressure variability in chronic kidney disease patients", *Chinese Journal of Nephrology*, vol.29(10), pp.725-730.
- [178]. Yokoro M., Suzuki M., Yatani M. et al (2012), "Development of an enzyme-linked immunosorbent assay system for the determination of asymmetric dimethylarginine using a specific monoclonal antibody", *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, vol.76(2), pp. 400-3.
- [179]. Young J. M et al (2009), "Asymmetric dimethylarginine and mortality in stages 3 to 4 chronic kidney disease", *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 4(6), pp.1115-20.
- [180]. Zhang Q., Rothenbacher D. (2008), "Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review", *BMC Public Health*, vol.8, pp.117.
- [181]. Zoccalia C., Kielstein J.T. (2006), "Asymmetric dimethylarginine: a new player in the pathogenesis of renal disease?", *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol.15, pp.314-320.

# PHỤ LỤC

# PHỤ LỤC 1

Trường ĐH Y Dược Huế

Số phiếu:.....

Bộ môn Nội

## PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Điều trị ngoại trú :  Số ..... Ngày khám:.....

Điều trị nội trú: :  Khoa.....Phòng.....Giường.....

Số BA: .....Ngày V/V: .....

### 1. Phần hành chính:

1.1. Họ và tên: ..... Tuổi .....

1.2. Địa chỉ: ..... Số ĐT .....

1.3. Giới: 0. Nữ  1. Nam

1.4. Nghề nghiệp: 1. CC-VC, VP  2. Nông dân, ngư dân

3. Công nhân, LĐ  4. Khác

1.5. Địa chỉ 1. Thành phố/ Thị xã:  2. Nông thôn, đồng bằng

3. Miền núi, hải đảo:

1.6. Lý do khám/vào viện: .....

### 2. Tiền sử bản thân

2.1. Viêm cầu thận ..... 1. Có  2. Không

2.2. Đái tháo đường ..... 1. Có  2. Không

2.3. Sỏi thận tiết niệu..... 1. Có  2. Không

2.4. Nhiễm khuẩn niệu ..... 1. Có  2. Không

2.5. Hội chứng thận hư..... 1. Có  2. Không

2.6. Bệnh tim mạch..... 1. Có  2. Không

2.7. THA..... 1. Có  2. Không

2.8. Hút thuốc lá ..... :.....*gói/năm*

### 3. Tiền sử dùng thuốc

3.1. Thuốc nhóm statin..... 1. Có  2. Không

3.2. Thuốc ức chế men chuyển 1. Có  2. Không

3.3. Thuốc corticoid..... 1. Có  2. Không

3.4. Vitamin E..... 1. Có  2. Không

### 4. Tiền sử gia đình

4.1. Viêm cầu thận ..... 1. Có  2. Không

4.2. Sỏi thận tiết niệu..... 1. Có  2. Không

4.3. Đái tháo đường ..... 1. Có  2. Không



- |                             |                                |                                   |
|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 4.4. Hội chứng thận hư..... | 1. Có <input type="checkbox"/> | 2. Không <input type="checkbox"/> |
| 4.5. Thận đa nang.....      | 1. Có <input type="checkbox"/> | 2. Không <input type="checkbox"/> |
| 4.6. Bệnh tim mạch.....     | 1. Có <input type="checkbox"/> | 2. Không <input type="checkbox"/> |
| 4.7. THA.....               | 1. Có <input type="checkbox"/> | 2. Không <input type="checkbox"/> |

## 5. Lâm sàng

### 5.1. Triệu chứng cơ năng

- |                 |                                |                                   |
|-----------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Đái máu đại thể | 1. Có <input type="checkbox"/> | 2. Không <input type="checkbox"/> |
| Đái buốt        | 1. Có <input type="checkbox"/> | 2. Không <input type="checkbox"/> |
| Đau thắt lưng   | 1. Có <input type="checkbox"/> | 2. Không <input type="checkbox"/> |
| Đái mù          | 1. Có <input type="checkbox"/> | 2. Không <input type="checkbox"/> |

### 5.2. Triệu chứng thực thể

- Huyết áp Tâm thu (mmHg): .....
- Huyết áp Tâm trương (mmHg): .....
- Cân nặng (kg): .....
- Chiều cao (cm): .....
- BMI:.....
- Phù 2 chân: ..... 1. Có  2. Không

## 6. Cận lâm sàng

### 6.1. CTM:

- BC (K/ $\mu$ L).....
- HC (M/ $\mu$ L).....
- Hb (g/L).....
- Hct (%).....
- TC (K/ $\mu$ L).....
- MCV (fL).....
- MCH (pg).....

6.2. Glucose TM đói (mmol/L).....

6.3. Urê máu (mmol/l): .....

6.4. Creatinin máu ( $\mu$ mol/l): .....

6.5. Cholesterol TP (mmol/L).....

6.6. Triglycerit (mmol/L):.....

6.7. HDL (mmol/L):.....

6.8. LDL (mmol/L):.....

6.9. Hs-CRP (mg/L):.....

**6. Kết quả ước tính MLCT theo:**

- MLCT EPI-CKD (ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>).....

- Giai đoạn STM:      0.       1.       2.       3.       4.       5.

**7. Chẩn đoán bệnh thận lúc vào viện/khám bệnh:**

7.1. Bệnh lý thận do sỏi.....

7.2. Viêm cầu thận mạn.....

7.3. Nhóm chứng.....

**8. ADMA (μmol/L) .....**

*Huế, ngày .....tháng .....năm 201.....*

**Người lấy số liệu:**

**Hoàng Trọng Ái Quốc**

## PHỤ LỤC 2

### HÌNH ẢNH MỘT SỐ PHƯƠNG TIỆN SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU



*Hình 1. Bộ kit sử dụng trong thử nghiệm định lượng ADMA*



*Hình 2. Máy xét nghiệm EVOLIS™ TWIN PLUS được dùng để định lượng ADMA huyết tương.*



*Hình 3. Máy xét nghiệm Cobas dùng để xét nghiệm các chỉ số hóa sinh*

## PHỤ LỤC 3

### DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

*“Nghiên cứu nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương và liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn”*

Nghiên cứu sinh: Hoàng Trọng Ái Quốc

Chuyên ngành: Nội Thận Tiết Niệu

### DANH SÁCH NHÓM BỆNH

STT	Họ và Tên	Tuổi	Ngày khám/Vào Viện	Khoa	Số bệnh án
1	Nguyễn Tiến H.	51	25/1/15	Khoa Cấp Cứu	1517357
2	Nguyễn Thị Đ.	49	1/2/15	Nội Thận	1518836
3	Mai Thị C.	55	4/2/15	Nội Thận	1519590
4	Trần Thị D.	61	7/2/15	Nội Thận	1520387
5	Ngô Văn G.	52	8/2/15	Nội Thận	1520439
6	Lê Xuân L.	85	10/2/15	Ngoại Tiết Niệu	1524852
7	Trương Văn B.	84	10/2/15	Nội Tổng Hợp	1520945
8	Vĩnh C.	71	11/2/15	Ngoại Tiết niệu	1521183
9	Nguyễn Ngọc C.	33	11/2/15	Nội Thận	1521183
10	Vĩnh N.	77	13/2/15	Nội Thận	1521621
11	Nguyễn Mạnh Đ.	72	15/2/15	Nội Thận	1521910
12	Lê Thị G.	60	19/2/16	Nội Thận	1522421
13	Trần K.	57	22/2/15	Nội Thận	1522801
17	Lê Thị Duyên E.	62	25/2/15	Nội Thận	1523550
14	Trần Hữu H.	50	26/2/15	Nội Thận	1523840
15	Trần Văn H.	41	26/2/15	Nội Thận	1524084
16	Nguyễn Thi V.	39	26/2/15	Nội Thận	1524098
18	Dương Thị T.	60	2/3/15	Nội Thận	1525155
19	Trần Thị N.	36	2/3/15	Nội Thận	1524771
20	Trần T.	51	6/3/15	Nội Thận	1526495
21	Lê Thị H.	61	6/3/15	Nội Thận	1526507
22	Lê Phước T.	81	6/3/15	Nội Thận	1526499
23	Nguyễn Thị Ái H.	28	12/3/15	Nội Thận	1528379
24	Huỳnh Thị R.	85	16/3/15	Nội Thận	1529244
25	Nguyễn Thị L.	75	26/3/15	Nội Tổng Hợp	1532124
26	Trần Thị P.	41	26/3/15	Nội thận	1532142
27	Trương Thị H.	67	4/4/15	Nội Thận	1534238

STT	Họ và Tên	Tuổi	Ngày khám/Vào Viện	Khoa	Số bệnh án
28	Phạm Thị D.	70	6/4/15	Nội Thận	1534856
29	Đinh Văn Á.	49	11/4/15	Nội thận	1536162
30	Nguyễn Đức L.	53	15/4/15	Ngoại Tiết niệu	1537351
31	Cao Văn P.	78	20/4/15	Nội Thận	1534071
32	Trần Thị T.	53	20/4/15	Ngoại Tổng Hợp	1538620
33	Lương Thị T.	48	22/4/15	Nội Thận	1539112
34	Hoàng Anh T.	38	23/4/15	Nội Thận	1539477
35	Đặng Thị T.	68	24/4/15	Nội Thận	1539624
36	Bùi Thị T.	38	24/4/15	Nội Thận	1539665
37	Hoàng Thị N.	55	24/4/15	Khoa Cấp Cứu	740320
38	Nguyễn Đức T.	53	27/4/15	Ngoại Tiết niệu	1540178
39	Nguyễn Thị T.	55	28/4/15	Nội Thận	1540419
40	Huỳnh Thị Đ.	64	29/4/15	Nội Thận	1540429
41	Mai Văn C.	69	1/5/15	Nội Thận	1540818
42	Trần Thị B.	56	5/5/15	Nội Thận	1541962
43	Đặng Thị T.	69	6/5/15	Khoa Cấp Cứu	746495
44	Võ Thị Thúy H.	27	17/5/15	Nội Thận	1544862
45	Đặng Thị S.	52	18/5/15	Nội Thận	1545303
46	Nguyễn Văn H.	40	25/5/15	Nội Thận	1547027
47	Trần Đại Ki N.	23	25/5/15	Nội Thận	1547141
48	Hoàng Ngọc H.	62	28/5/15	Nội Tổng Hợp	1947866
49	Trần Văn K.	37	2/6/15	Nội Thận	1549117
50	Đỗ Văn L.	64	11/6/15	Nội Thận	1551734
51	Hồ Văn A.	65	14/6/15	Nội Tổng Hợp	1552139
52	Nguyễn Thị H.	39	18/6/15	Nội Tổng Hợp	1559469
53	Lê Văn T.	67	18/6/15	Nội Tổng Hợp	1553468
54	Trần Thị D.	32	18/6/15	Nội Thận	1553482
55	Lê Phước H.	71	29/6/15	Thận Nhân Tạo	1556079
56	Trần Quang N.	45	8/7/15	Ngoại Tổng Hợp	1558686
57	Phan D.	36	11/7/15	Nội Thận	1559640
58	Nguyễn Thị L.	55	12/7/15	Nội Thận	1559791
59	Hoàng Thị L.	43	13/7/15	Nội Thận	1560272
60	Trần Thị T.	50	16/7/15	Ngoại Tổng hợp	1561176
61	Cao Duy B.	35	16/7/15	Ngoại Tổng hợp	1561194
62	Phan H.	80	16/7/15	Nội Tim Mạch	1561234
63	Hoàng Công C.	65	16/7/15	Ngoại Tiết niệu	815106
64	Cao Đăng V.	64	16/7/15	Ngoại Tiết niệu	1561145
65	Phạm Thị H.	46	29/7/15	Khoa Cấp Cứu	816157
66	Lê Thị S.	73	28/7/15	Ngoại Tổng hợp	1564311

STT	Họ và Tên	Tuổi	Ngày khám/Vào Viện	Khoa	Số bệnh án
67	Phan Thị L.	29	6/8/15	Nội Thận	1566788
68	Nguyễn Thị T.	50	9/8/15	Nội Thận	1567280
69	Nguyễn Tấn P.	42	9/8/15	Khoa Cấp Cứu	1567478
70	Hồ Thị T.	50	13/8/15	Nội Thận	1568792
71	Phan Thị N.	49	18/8/15	Nội Thận	1570067
72	Nguyễn Thị M.	85	25/8/15	Nội Thận	1572066
73	Nguyễn Thị L.	70	25/8/15	Nội Thận	1572046
74	Ngô Viết D.	80	4/9/15	Nội Thận	1574396
75	Nguyễn Văn L.	37	8/9/15	Ngoại Tiết Niệu	1575500
76	Ngô Thị T.	65	15/9/15	Nội Thận	1577658
77	Nguyễn Thị G.	66	15/9/15	Ngoại Tiết niệu	1577668
78	Võ Quang L.	60	16/9/15	Ngoại Tiết niệu	1578452
79	Lê Thị H.	43	18/9/15	Nội Tổng Hợp	1578451
80	Trần Thị E.	58	18/9/15	Nội Tổng Hợp	1578505
81	Trần Thị B.	76	18/9/15	Nội Tổng Hợp	1578517
82	Hồ D.	65	22/9/15	Nội Tổng Hợp	1579507
83	Trần Công T.	19	22/9/15	Nội Tổng Hợp	1579629
84	Nguyễn Văn H.	70	22/9/15	Khoa Cấp Cứu	1585890
85	Lê Thị H.	87	24/9/15	Nội Tổng Hợp	1586046
86	Trần Văn L.	63	27/9/15	Ngoại Tổng Hợp	1580829
87	Nguyễn P.	72	27/9/15	Ngoại Tổng Hợp	886407
88	Nguyễn Thị Thu H.	23	27/9/15	Ngoại Tiết Niệu	1580882
89	Đỗ Thị T.	63	28/9/15	Ngoại Tiết Niệu	1580886
90	Trần Đình T.	46	30/9/15	Nội Tổng Hợp	1581922
91	Trần Hoàng Minh T.	26	30/9/15	Nội Tổng Hợp	1581781
92	Nguyễn Hữu X.	51	30/9/15	Ngoại Tiết Niệu	1582022
93	Nguyễn Ngọc V.	68	1/10/15	Ngoại Tiết niệu	1599829
94	Quách C.	46	4/10/15	Nội Tổng Hợp	1582834
95	Lê Thị B.	78	9/10/15	Khoa Cấp Cứu	901229
96	Tôn Thất Q.	52	10/10/15	Nội Tổng Hợp	1584604
97	Nguyễn Tiến N.	64	12/10/15	Nội Tổng Hợp	1585125
98	Bùi Thị H.	54	12/10/15	Nội Tổng Hợp	1585126
99	Nguyễn Thị H.	52	12/10/15	Nội Tổng Hợp	1585127
100	Nguyễn Văn T.	44	14/10/15	Ngoại Tiết Niệu	1585629
101	Huỳnh Văn L.	80	16/10/15	Khoa Cấp Cứu	1587678
102	Hồ Thị H.	70	17/10/15	Ngoại Tiết niệu	1595889
103	Đình Quang H.	77	20/10/15	Khoa Cấp Cứu	909591
104	Lê Thị X.	83	20/10/15	Khoa Cấp Cứu	910108
105	Lê Văn C.	41	26/10/15	Nội Tổng Hợp	1589102

STT	Họ và Tên	Tuổi	Ngày khám/Vào Viện	Khoa	Số bệnh án
106	Nguyễn Hữu B.	77	30/10/15	Ngoại Tiết Niệu	1590469
107	Hồ Thanh H.	36	1/11/15	Nội Tổng Hợp	1590940
108	Nguyễn Đắc C.	70	17/11/15	Nội Tổng Hợp	1595894
109	Hoàng D.	26	22/11/15	Nội Tổng Hợp	1597221
110	Hồ VIỆT H.	42	23/11/15	Ngoại Tiết niệu	1597233
111	Mai T.	45	29/11/15	Ngoại Tiết niệu	1599274
112	Đỗ Thị N.	63	3/12/15	Nội Tổng Hợp	1600626
113	Lý Văn L.	70	3/12/15	Ngoại Tiết niệu	1608159
114	Trần Thị T.	80	3/12/15	Nội Tổng Hợp	1606668
115	Nguyễn Thị Kim C.	39	5/12/15	Ngoại Tiết niệu	1601122
116	Lê Thị T.	55	7/12/15	Ngoại Tiết niệu	1601701
117	Đỗ Minh H.	23	7/12/15	Nội Thận	1601714
118	Lê Thị N.	73	7/12/15	Ngoại Tiết niệu	1601717
119	Nguyễn Thị V.	81	7/12/15	Khoa Cấp Cứu	963865
120	Nguyễn Văn D.	49	9/12/15	Ngoại Tiết niệu	1602431
121	Trương Quang T.	22	15/12/15	Nội Thận	1604065
122	Đàm Xuân O.	21	15/12/15	Nội Thận	1604064
123	Nguyễn P.	72	17/12/15	Ngoại Tiết niệu	1601764
124	Tạ Thị M.	45	17/12/15	Ngoại Tiết niệu	1604553
125	Đỗ văn T.	23	19/12/15	Ngoại Tiết niệu	1604984
126	Phạm Bá V.	72	31/12/15	Khoa Cấp Cứu	989114
127	Dương Thị D.	72	4/1/16	Khoa Cấp Cứu	989254
128	Nguyễn Trần Ngọc V.	23	8/1/16	Nội Thận	1610211
129	Hoàng Văn T.	38	8/1/16	Nội Tổng Hợp	1610258
130	Nguyễn Văn N.	81	12/1/16	Ngoại Tiết niệu	1611327
131	Lê Thị L.	79	12/1/16	Khoa Cấp Cứu	999137
132	Lê Thị H.	60	12/1/16	Nội Thận	1611402
133	Phạm Công H.	16	14/1/16	Nội Tổng Hợp	1611778
134	Hoàng Thị Thanh T.	19	16/1/16	Nội Tổng Hợp	1613929
135	Nguyễn Văn M.	40	28/1/16	Khoa Cấp Cứu	1614576
136	Lê Thị H.	85	30/1/16	Nội Tổng Hợp	1615884
137	Nguyễn Hữu H.	45	5/2/16	Nội Tổng Hợp	1617157
138	Lê Thị T.	32	13/2/16	Nội Tổng Hợp	1618422
139	Võ Hữu Đ.	84	15/2/16	Nội Tổng Hợp	1618690
140	Lê Thị H.	58	16/2/16	Nội Tổng Hợp	1619433
141	Trần Thị L.	73	16/2/16	Nội Tổng Hợp	1619611
142	Phan T.	43	17/2/15	Nội Tổng Hợp	1619955
143	Trương Thị S.	84	17/2/16	Nội Tổng Hợp	1619708
144	Trần Văn P.	63	18/2/16	Nội Tổng Hợp	1620493

STT	Họ và Tên	Tuổi	Ngày khám/Vào Viện	Khoa	Số bệnh án
145	Thạch Thị L.	32	19/2/15	Nội Tổng Hợp	1620793
146	Bùi Thị Thu H.	42	24/2/16	Ngoại Tiết niệu	1622330
147	Lê văn T.	50	25/2/16	Khoa Cấp Cứu	1033340
148	Trần Thị D.	57	26/2/15	Ngoại Tổng Hợp	1622771
149	Lê Thị H.	47	29/2/16	Nội Tổng Hợp	1623537
150	Lê Thị Phương L.	27	29/2/16	Nội Tổng Hợp	1623628
151	Tổng Viêt S.	79	1/3/16	Ngoại Tổng hợp	1623908
152	Lê Văn H.	61	3/3/16	Ngoại Tổng Hợp	1624529
153	Thái T.	63	4/3/16	Ngoại Tổng Hợp	1624696
154	Trương Thị G.	84	5/3/16	Nội Tổng Hợp	1625007
155	Nguyễn Thị Kim A.	54	5/3/16	Nội Tổng Hợp	1625105
156	Cao Thị U.	84	8/3/16	Nội Tổng Hợp	1626019
157	Nguyễn Văn B.	36	8/3/16	Ngoại Tiết niệu	1047585
158	Nguyễn Chánh T.	75	8/3/16	Nội Thận	1626089
159	Nguyễn Văn N.	27	9/3/16	Nội Tổng Hợp	1626241
160	Nguyễn Văn T.	19	13/3/16	Nội Chuyên Khoa	1055017
161	Lê Xuân H.	67	14/3/16	Nội Chuyên Khoa	1190135
162	Lại Thanh H.	58	15/3/16	Nội Chuyên Khoa	1054771
163	Trương Quang T.	23	15/3/16	Nội Chuyên Khoa	1055098
164	Đào Thị T.	25	15/3/16	Nội Chuyên Khoa	1055495
165	Trần Thị Kim T.	35	15/3/16	Nội Chuyên Khoa	1055497
166	Lê Thị H.	39	15/3/16	Nội Chuyên Khoa	1054919
167	Lê Văn S.	44	15/3/16	Nội Chuyên Khoa	1044290
168	Đình Như Đ.	73	17/3/16	Nội Chuyên Khoa	1057509
169	Nguyễn Thị M.	45	17/3/15	Nội Chuyên Khoa	1057895
170	Huỳnh Ngọc V.	19	17/3/16	Nội Chuyên Khoa	1057751
171	Lê Thị Mỹ H.	31	17/3/16	Nội Chuyên Khoa	1057738
172	Kăn B.	59	21/3/16	Khoa Cấp Cứu	1062959
173	Ngô Thị V.	58	30/3/16	Nội Tổng Hợp	1632859
174	Phan Đức N.	59	1/4/16	Nội Tổng Hợp	1077135
175	Trần Văn L.	51	5/4/16	Nội Tổng Hợp	1081193
176	Đoàn Trọng X.	78	5/4/16	Nội Tổng Hợp	1634919



**DANH SÁCH NHÓM CHỨNG**

<b>STT</b>	<b>Họ và Tên</b>	<b>Tuổi</b>	<b>Ngày lấy mẫu</b>	<b>Địa chỉ</b>
1	Lê Thị B.	62	5/3/15	An Hòa, TP.Huế
2	Nguyễn Thị N.	80	13/3/15	Quảng Thành, Quảng Điền, TT-Huế
3	Trần Thị O.	25	16/3/15	Thạch Lộc, Can Lộc, Hà Tĩnh
4	Huỳnh Thị T.	28	23/3/15	Phú Đa, Phú Vang, TT-Huế
5	Đoàn Thị Bích N.	33	29/3/15	Hải Triều, An Cựu, TP.Huế
6	Nguyễn Thị Mỹ T.	28	3/4/15	Nguyễn Công Trứ, Phú Hội, TP.Huế
7	Hà Thị Ngọc L.	24	5/4/15	Phú Mậu, Phú Vang, TT-Huế
8	Nguyễn Thị G.	51	28/4/15	Lộc Sơn, Phú Lộc, TT.Huế
9	Nguyễn Thị T.	85	5/5/15	Lê Ngọc Hân, Tây Lộc, TP.Huế
10	Đào Thị Thu T.	38	8/5/15	Hải Thọ, Hải Lăng, Quảng Trị
11	Trần Thị S.	80	9/5/15	Thái Phiên, Tây Lộc, TP.Huế
12	Võ Đình B.	61	13/5/15	Hải Vĩnh, Hải Lăng, Quảng Trị
13	Tôn Nữ Ngọc B.	98	13/5/15	Bùi Thị Xuân, Thủy Biều, TP.Huế
14	Nguyễn Xuân H.	30	21/5/15	Kỳ Lộc, Kỳ Anh, Hà Tĩnh
15	Văn Thị C.	79	29/5/15	Thái Phiên, Thuận Lộc, Huế
16	Phan Thị Kim A.	61	31/5/15	Bạch Đằng, Phú Cát, TP.Huế
17	Trần Thị V.	55	6/6/15	Bùi Thị Xuân, Phường Đức, TP.Huế
18	Nguyễn Thị H.	43	18/6/15	Lê Ngô Cát, Thủy Xuân, TP.Huế
19	Trần M.	52	28/6/15	Điền Hải, Phong Điền, TT.Huế
20	Nguyễn Thị Kiều L.	37	29/6/15	Thủy Phương, Hương Thủy, TT.Huế
21	Mai Thị Hạnh L.	73	4/7/15	Huỳnh Thúc Kháng, Phú Hòa, TP.Huế
22	Nguyễn Văn D.	33	7/7/15	Phú Thượng, Phú Vang, TT.Huế
23	Phan Thị L.	83	25/7/15	Ngự Bình, An Cựu, TP.Huế
24	Hoàng Đình T.	48	2/8/15	Hương Hồ, Hương Trà, TT.Huế
25	Đặng Thị L.	73	5/8/15	Nguyễn Xuân Ôn, Thuận Lộc, TP.Huế
26	Nguyễn Văn P.	30	10/8/15	Lịch Đới, Phường Đức, TP.Huế
27	Phạm Phước Hiền M.	85	18/08/15	Ngô Đức Kế, Thuận Thành, TP.Huế
28	Ngô Quốc V.	43	26/08/15	Cam Linh, Cam Ranh, Khánh Hòa
29	Vĩnh C.	57	30/08/15	Chi Lăng, Phú Hội, TP.Huế
30	Nguyễn Thị V.	61	6/9/15	Thanh Trạch, Bồ Trạch, Quảng Bình
31	Phan T.	75	14/09/15	Vinh Mỹ, Phú Lộc, TT.Huế
32	Trần Thị T.	45	14/09/15	Phú Mậu, Phú Vang, TT.Huế
33	Võ Quang H.	85	18/09/15	Đông Hà, Quảng Trị
34	Nguyễn Văn H.	54	18/09/15	Hồng Kim, A Lưới, TT.Huế
35	Nguyễn Văn L.	46	30/09/15	Điện Biên Phủ, Vĩnh Ninh, TP.Huế
36	Nguyễn Thị X.	84	12/10/15	Bà Triệu, Phú Hội, TP.Huế
37	Trần P.	33	14/3/16	Hương Phong, Hương Trà, TT.Huế

STT	Họ và Tên	Tuổi	Ngày lấy mẫu	Địa chỉ
38	Trần Văn R.	26	14/3/16	Lộc Sơn, Phú Lộc, TT-Huế
39	Nguyễn Đức V.	69	14/3/16	Núi Thành, Quảng Nam
40	Trần Thị Thu T.	46	15/3/16	Thị Trấn Ba Tơ, Quảng Ngãi
41	Phạm Thị V.	31	15/3/16	Bùi Thị Xuân, Phường Đức, TP.Huế
42	Lê Thị L.	41	15/3/16	Triệu Lăng, Triệu Phong, Quảng Trị
43	Đoàn Thị Thanh Y.	42	15/3/16	Hòa An, Phú Hòa, Phú Yên
44	Trương Thị Minh H.	47	15/3/16	Phường 5, Đông Hà, Quảng Trị
45	Lê Văn L.	23	15/3/16	Gio Việt, Gio Linh, Quảng Trị
46	Dương Thế T.	48	15/3/16	Gio Việt, Gio Linh, Quảng Trị
47	Nguyễn Văn H.	45	15/3/16	Thị Trấn Phú Lộc, TT-Huế
48	Cao Văn N.	49	15/3/16	Hành Đức, Nghĩa Hành, Quảng Ngãi
49	Lương Thị L.	59	23/3/16	Bắc Nghĩa, Đông Hới, Quảng Bình
50	Thái Thị Thúy H.	42	23/3/16	Phú Mậu, Phú Vang, TT-Huế
51	Nguyễn Thị T.	56	23/3/16	P.2, Đông Hà, Quảng Trị
52	Lê Thị Minh T.	41	23/3/16	P.2, Đông Hà, Quảng Trị
53	Dương Thị Kim T.	54	23/3/16	Thị Trấn Gio Linh, Quảng Trị
54	Nguyễn Thị P.	61	1/4/16	Sơn Thủy, Lệ Thủy, Quảng Bình
55	Võ Văn Quốc B.	38	5/4/16	Đoàn Thị Điểm, Thuận Thành, TP.Huế
56	Nguyễn Cát S.	37	5/4/16	Trương Định, Phú Cát, TP.Huế
57	Phạm Văn T.	57	6/4/16	Nguyễn Huệ, Vĩnh Ninh, TP.Huế
58	Trần Đình T.	23	9/4/16	Quảng Sơn, Quảng Trạch, Quảng Bình
59	Trần Dương Tấn N.	29	9/4/16	Vinh Xuân, Phú Vang, TT.Huế
60	Phan Văn P.	44	7/4/16	Quảng Thạch, Quảng Trạch, Quảng Bình
61	Nguyễn Văn Q.	41	11/4/16	Đình Tiên Hoàng, Thuận Lộc, TP.Huế
62	Võ Quốc T.	30	11/4/16	Thanh Hóa, Tuyên Hóa, Quảng Bình
63	Trần Văn T.	85	11/4/16	Phú Hậu, TP.Huế
64	Trương Xuân Đ.	27	11/4/16	TT A Lưới, TT-Huế

**Xác Nhận của Bệnh Viện Trung Ương Huế**