ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

ĐẶNG ANH ĐÀO

NGHIÊN CỨU MỨC LỌC CẦU THẬN BẰNG CYSTATIN C HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2019

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

ĐẶNG ANH ĐÀO

NGHIÊN CỨU MỨC LỌC CẦU THẬN BẰNG CYSTATIN C HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

Chuyên ngành: NỘI KHOA
Mã số: 9 72 01 07

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:
GS.TS. TRẦN HỮU DÀNG

HUẾ - 2019

LỜI CẢM ƠN

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

Ban Giám Đốc Đại học Huế, Ban giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Đào tạo – Đại học Huế, Phòng Đào Tạo Sau Đại học – Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo điều kiện cho tôi làm nghiên cứu sinh tại Đại học Huế.

Ban chủ nhiệm và các thầy cô trong Bộ môn Nội đã tận tình dạy dỗ, truyền đạt kiến thức, kinh nghiệm cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài nghiên cứu sinh.

Tôi xin gởi lời cảm ơn sâu sắc đến thầy GS.TS. Trần Hữu Dàng đã tận tâm chỉ dạy, dìu dắt và hướng dẫn cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

Tôi xin cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Đà Nẵng đã luôn giúp đỡ, tạo mọi kiều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình công tác và học tập.

Cảm ơn bạn bè, đồng nghiệp là nguồn động viên, khích lệ tôi trong quá trình học tập và công việc.

Xin cảm ơn cha mẹ, vợ con, anh chị em là nguồn động lực, chia sẻ và tạo nghị lực, niềm tin cho tôi trong quá trình học tập và cuộc sống.

Huế, tháng 10 năm 2019

Tác giả luận án

Đặng Anh Đào

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 công bố trong bất kỳ công trình nào khác, có gì tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả

Đặng Anh Đào

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADA	:	American Diabetes Association Hiệp hội Đái Tháo Đường Hoa Kỳ
ACR	:	Albumin/Creatinine Ratio-Tỷ số Albumin/Creatinine
AUC	:	Area Under Curve-Diện tích dưới đường cong
BMI	:	Body Mass Index-Chỉ số khối cơ thể
BPDN	:	Béo phì dạng nam
CI	:	Confidence Interval-Khoảng tin cậy
CKD	:	Chronic Kidney Disease-Bệnh thận mạn
CKD.EPI	:	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Hợp tác dịch tễ học bệnh thận mạn
CysC	:	Cystatin C
DKD	:	Diabetic Kidney Disease- Bệnh thận đái tháo đường
DN	:	Diabetic Nephropathy-Bệnh thận đái tháo đường
ĐTĐ	:	Đái tháo đường
ĐTĐT2	:	Đái tháo đường típ 2
eGFR	:	estimated Glomerular Filtration Rate -Mức lọc cầu thận ước đoán
ESRD	:	End Stage Renal Disease-Bệnh thận giai đoạn cuối
FPG	:	Fasting plasma glucose- Glucose huyết tương đói
GFR	:	Glomerular filtration rate-Mức lọc cầu thận
HATT	:	Huyết áp tâm thu
HATTr	:	Huyết áp tâm trương
HCCH	:	Hội chứng chuyển hóa
HOMA	:	Homeostasis Model Assessment
HT	:	Huyết thanh
IDF	:	International Diabetes Federation-Liên đoàn đái tháo đường quốc tế
IFG	:	Impaired fasting glucose- Rối loạn glucose máu đói

IGT	:	Impaired glucose tolerance-Rối loạn dung nạp glucose
IQR	:	Interquartile Range-Khoảng tứ phân vị
KDIGO	:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
		Cải thiện các kết cục toàn cầu về bệnh thận
KDOQI	:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
	:	Chương trình thay đổi chất lượng điều trị bệnh thận
MDRD	:	Modification of Diet in Renal Disease
		Thay đổi chế độ ăn ở bệnh thận
NKF	:	National Kidney Foundation- Quỹ thận học quốc gia
NHANES	:	National Health and Nutrition Examination Survey
		Khảo sát đánh giá dinh dưỡng và sức khỏe quốc gia
OGTT	:	Oral glucose tolerance test
		Nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống
ROC	:	Receiver Operating Characteristic
Tc-DTPA	:	Technetium-Diethylene-Triamine-Pentaacetic Acid
VB	:	Vòng Bụng
WHO	:	World Health Organization-Tổ Chức Y Tế Thế Giới
YTNC	:	Yếu tố nguy cơ

MỤC LỤC

Trang

DANH MỤC BẢNG

Trang

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Trang

DANHMỤC SƠ ĐỒ, HÌNH ẢNH

Trang

Sơ đồ

Hình ảnh

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Đái tháo đường cũng như tiền đái tháo đường có khuynh hướng gia tăng trên toàn cầu. Các dữ liệu gần đây cho thấy các biến chứng của đái tháo đường có thể xuất hiện sớm ngay tại thời điểm chẩn đoán đái tháo đường, thậm chí ngay cả giai đoạn tiền đái tháo đường [41], [81], [90]. Biến chứng thận là thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường. Khoảng 1/3 người trưởng thành mắc đái tháo đường típ 2 mới được chẩn đoán đã có biểu hiện tổn thương thận. Điều này gợi ý rằng tiến trình tổn thương thận xảy ra trong giai đoạn sớm của đái tháo đường và cả tiền đái tháo đường [49], [73], [90], [94], [104].

Tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường được mô tả đầu tiên với biểu hiện ban đầu là sự tăng dần bài tiết albumin niệu từ vi lượng đến đại lượng, tiếp sau đó là sự giảm dần mức lọc cầu thận và cuối cùng dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối [44], [47]. Tuy vậy, các nghiên cứu gần đây cho thấy một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân đái tháo đường có biểu hiện bệnh thận mạn với mức lọc cầu thận giảm, trong khi sự bài tiết albumin niệu còn trong giới hạn bình thường. Do đó, liệu rằng có một dấu ấn tổn thương thận sớm hơn trước khi có biểu hiện tăng bài xuất albumin niệu hay không [55], [85].

Từ lâu albumin niệu được biết đến là một dấu hiệu của tổn thương cầu thận, creatinine huyết thanh là dấu ấn sinh học truyền thống để đánh giá mức lọc cầu thận trong thực hành lâm sàng. Mặc dù đã có nhiều công thức được đưa ra và có sự chuẩn hóa về các phương pháp đo lường creatinine, tuy vậy mức lọc cầu thận ước đoán dựa vào creatinine vẫn còn có một số hạn chế, đôi khi có những sai biệt so với mức lọc thực sự của cầu thận [33], [76], [124].

Đánh giá mức lọc cầu thận chính xác nhất là đo lường độ thanh thải các chất ngoại sinh được lọc duy nhất qua cầu thận nhưng không được tái hấp thu và bài tiết bởi ống thận. Tuy nhiên, trên thực tế phương pháp này ít khi được ứng dụng để đánh giá mức lọc cầu thận một cách thường quy [33].

Gần đây có nhiều nghiên cứu đã chứng minh cystatin C huyết thanh là một chỉ điểm sinh học có thể ứng dụng trong lâm sàng để ước đoán mức lọc cầu thận với độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn creatinine. Cystatin C có thể phát hiện giảm mức lọc cầu thận ở giai đoạn sớm khi mà albumin niệu, creatinine huyết thanh còn trong giới hạn bình thường [52], [76], [92], 122], [126], [142].

Trong một khía cạnh khác, các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh cao hơn ở những đối tượng tăng glucose máu so với nhóm glucose máu bình thường, tăng nồng độ Cystatin C có thể dự đoán được sự tiến triển đến tiền đái tháo đường ở những người glucose máu bình thường, và từ tiền đái tháo đường đến đái tháo đường típ 2 [51], [111].

Chính vì vậy, các nghiên cứu gần đây đang nỗ lực để hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh của bệnh thận đái tháo đường, đồng thời tìm kiếm các dấu ấn sinh học mới nhằm phát hiện sớm các rối loạn, tổn thương thận, và ước đoán chính xác hơn mức lọc cầu thận để khắc phục những hạn chế của creatinine, từ đó có những can thiệp sớm nhằm ngăn cản và làm chậm sự tiến triển của tổn thương thận ở bệnh nhân tăng glucose máu.

Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về vai trò của cystatin C huyết thanh trong đánh giá các tổn thương thận, đặc biệt ở bệnh nhân tăng glucose máu mạn. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài:

"Nghiên cứu mức lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân tiền đái tháo đường và đái tháo đường típ 2".

2. Mục tiêu nghiên cứu

2.1. Đánh giá nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân tiền đái tháo đường và đái tháo đường típ 2.

2.2. Xác định mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ và giá trị dự báo bệnh thận đái tháo đường trên đối tượng nghiên cứu.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài

3.1. Ý nghĩa khoa học

Cystatin C là một protein, được sản xuất bởi hầu hết các tế bào có nhân trong cơ thể với một tốc độ ổn định, thải trừ duy nhất qua cầu thận, không bài tiết thêm bởi ống thận, không có đường vào lại tuần hoàn sau khi lọc qua cầu thận. Cystatin C ít phụ thuộc vào các yếu tố ngoài thận như tuổi, giới, cân nặng, chiều cao, khối cơ và một số bệnh lý đi kèm như creatinine.

Cystatin C huyết thanh có thể phản ánh tình trạng rối loạn chức năng thận ở giai đoạn sớm ngay cả khi albumin niệu, creatinine huyết thanh và mức lọc cầu thận ước đoán dựa vào creatinine chưa thay đổi. Ước đoán mức lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh có độ chính xác cao hơn creatinine.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

Nghiên cứu nồng độ cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân tiền đái tháo đường, đái tháo đường típ 2 giúp phát hiện được những rối loạn chức năng thận ở giai đoạn sớm và ước đoán mức lọc cầu thận chính xác hơn so với creatinine, từ đó giúp phân loại chính xác giai đoạn bệnh thận mạn, phân tầng được đối tượng nguy cơ và có những can thiệp kịp thời để làm chậm sự tiến triển của biến chứng thận.

Đề xuất cho vấn đề thực hành lâm sàng ứng dụng xét nghiệm cystatin C huyết thanh một cách thường quy hơn để phát hiện sớm các rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân tăng glucose máu mạn.

4. Đóng góp của luận án

- Là nghiên cứu đầu tiên trong nước khảo sát về nồng độ cystatin C huyết thanh trên các đối tượng có các mức độ glucose máu khác nhau (glucose máu bình thường, tiền đái tháo đường, đái tháo đường típ 2).

- Kết quả của nghiên cứu góp phần khẳng định vai trò của cystatin C trong đánh giá các rối loạn chức năng thận ở giai đoạn sớm và giá trị dự báo albumin niệu, giảm mức lọc cầu thận ở các đối tượng tăng glucose máu mạn.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG, ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

1.1.1. Dịch tễ học tăng glucose máu

Đái tháo đường (ĐTĐ: Đái tháo đường) ngày càng phổ biến trên toàn thế giới cũng như tại Việt Nam. Trong đó chủ yếu là ĐTĐ típ 2 (ĐTĐT2: Đái tháo đường típ 2) chiếm hơn 90%. Theo các số liệu của Liên đoàn đái tháo đường quốc tế 2017 (IDF: International Diabetes Federation), toàn thế giới có khoảng 425 triệu người trưởng thành mắc ĐTĐ, chiếm tỷ lệ 8,8% dân số. Dự đoán đến năm 2045 sẽ có khoảng 628 triệu người mắc ĐTĐ (9,9%); khoảng 352 triệu người từ độ tuổi 20-79 có tình trạng rối loạn dung nạp glucose, chiếm khoảng 7,3% dân số. Con số này ước đoán vào năm 2045 khoảng 531,6 triệu, chiếm 8,3% [64].

Ở Việt Nam, năm 1990 của thế kỷ trước, tỷ lệ bệnh ĐTĐ chỉ là 1,1% đến 2,25%. Nghiên cứu năm 2012 của Bệnh viện Nội tiết Trung ương trên toàn quốc cho thấy tỷ lệ hiện mắc ĐTĐ ở người trưởng thành là 5,42%, ĐTĐ chưa được chẩn đoán trong cộng đồng là 63,6%, tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose là 13,7%. Theo kết quả điều tra STEPwise về các yếu tố nguy cơ của bệnh không lây nhiễm do Bộ Y tế thực hiện năm 2015, ở nhóm tuổi từ 18-69, cho thấy tỷ lệ ĐTĐ toàn quốc là 4,1%, tiền ĐTĐ là 3,6%, trong đó tỷ lệ ĐTĐ được chẩn đoán là 31,1%, tỷ lệ ĐTĐ chưa được chẩn đoán trong cộng đồng là 69,9% [8], [15].

1.1.2. Chẩn đoán tiền đái tháo đường

Tiền ĐTĐ là thuật ngữ chung cho giai đoạn trung gian giữa glucose máu bình thường và ĐTĐT2 đã rõ. Tiền ĐTĐ gồm 3 nhóm: rối loạn glucose máu đói (IFG: Impaired Fasting Glucose), rối loạn dung nạp glucose (IGT: Impaired Glucose Tolerance) và hemoglobin glycosyl hóa (HbA1c) trong khoảng 5,7-6,4% (39-46 mmol/mol) [29], [40].

Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền ĐTĐ (nhóm nguy cơ cao của ĐTĐT2) theo Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ 2012 (ADA: American Diabetes Association) khi thỏa mãn một trong 3 tiêu chí sau [29]:

- Glucose huyết tương đói: 100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L).
- Glucose huyết tương 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống với 75g glucose: 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L).
- HbA1c 5,7-6,4% (39-46 mmol/mol).

Tuy nhiên, theo tổ chức Y tế thế giới (WHO: World Health Organization) và IDF, chẩn đoán IFG khi glucose huyết tương đói từ 110-125 mg/dL (6,1-6,9 mmol/L) [64], [134].

1.1.3. Chẩn đoán đái tháo đường

ĐTĐ có thể được chẩn đoán dựa vào tiêu chuẩn glucose huyết tương đói, glucose huyết tương 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT: Oral Glucose Tolerance Test) hoặc tiêu chuẩn HbA1c.

Các tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ theo ADA 2012 [29]:

- Glucose huyết tương đói ≥ 126 mg/dL (7 mmol/l), nhịn đói ít nhất 8 giờ.
- Glucose huyết tương 2 giờ sau OGTT với 75g glucose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/l).
- HbA1c ≥ 6,5 % (48 mmol/mol).
- Glucose huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/l) kèm các triệu chứng cổ điển của ĐTĐ như tiểu nhiều, uống nhiều, sụt cân.

Chẩn đoán ĐTĐ khi thỏa mãn 1 trong 4 tiêu chí trên, nếu không có triệu chứng kinh điển của tăng glucose máu (tiểu nhiều, uống nhiều, sụt cân không rõ nguyên nhân) hoặc cơn tăng glucose máu cấp, các xét nghiệm nên được lập lại để xác định chẩn đoán.

Xét nghiệm HbA1c nên sử dụng phương pháp xác định bởi NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) và được chuẩn hóa theo thử nghiệm DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Không sử dụng tiêu chí này trong trường hợp có bệnh lý kèm theo như thiếu máu, bệnh lý về Hemoglobin, phụ nữ mang thai… [29]

Hội Nội Tiết-Đái tháo đường Việt Nam đồng thuận các tiêu chí chẩn đoán tiền ĐTĐ, ĐTĐ típ 2 của ADA [8].

1.2. BỆNH THẬN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Bệnh thận đái tháo đường (DKD: Diabetic Kidney Diseasse) là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ, có thể gặp ngay tại thời điểm chẩn đoán

ĐTĐT2. Thậm chí ngay cả khi glucose máu được kiểm soát tốt biến chứng bệnh thận mạn và suy thận vẫn có thể xảy ra [107].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy tình trạng tiền ĐTĐ cũng là nguyên nhân của bệnh thận mạn (CKD: Chronic Kidney Disease). Khoảng 1/3 người trưởng thành ĐTĐ mới được chẩn đoán đã có biểu hiện tổn thương thận. Điều này gợi ý rằng tiến trình tổn thương thận có thể xảy ra trong cả giai đoạn tiền ĐTĐ. Tác động của tình trạng tăng glucose máu mạn lên chức năng thận biểu hiện bởi tình trạng tăng bài tiết albumin niệu và thay đổi mức lọc cầu thận (GFR: Glomerular Filtration Rate). Tuy vậy, ảnh hưởng của tiền ĐTĐ đến rối loạn chức năng thận vẫn còn nhiều điều chưa rõ [49].

Mặc dù đã có nhiều hiểu biết hơn về DKD, tuy nhiên bệnh sinh cũng như can thiệp làm giảm sự tiến triển DKD vẫn còn nhiều điều chưa rõ [25].

1.2.1. Dịch tễ học bệnh thận đái tháo đường

Khoảng 20-40% bệnh nhân ĐTĐ sẽ dẫn đến DKD. Ở Hoa Kỳ, DKD là nguyên nhân thường gặp nhất của bệnh thận mạn giai đoạn cuối đòi hỏi phải lọc máu [31], [47], [106].

Tỷ lệ bệnh thận ĐTĐ ở cộng đồng chung không được thống kê ở nhiều nước. Tuy nhiên, tỷ lệ albumin niệu ở bệnh nhân ĐTĐ đã được báo cáo ở một số quốc gia. Ở Hoa Kỳ (2005-2008), người trưởng thành bị ĐTĐ có tỷ lệ DKD ở bất kỳ giai đoạn nào là 34,5%, tỷ lệ albumin niệu là 23,7%, giảm GFR là 17,7% [61], [106].

Nghiên cứu DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular Risk in Diabetes) thực hiện trên 32208 bệnh nhân từ 33 quốc gia về tình hình bệnh thận mạn ở ĐTĐT2, nghiên cứu này phát hiện khoảng 50% bệnh nhân có CKD, khoảng 20% giảm GFR < 60 ml/phút/1,73 m^2 và 30-50% tăng bài xuất albumin niệu [94].

Bệnh thận mạn đặc trưng bởi tình trạng albumin niệu và/hoặc sự suy giảm GFR < 60ml/phút/1,73m^2. CKD rất thường gặp ở những đối tượng được chẩn đoán ĐTĐ và có thể xảy ra trên đối tượng tiền ĐTĐ [58].

Nghiên cứu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (1999-2006) đã cho thấy 39,6% những đối tượng được chẩn đoán ĐTĐ bị CKD, trong khi đó nhóm tiền ĐTĐ có tỷ lệ CKD là 17,7%. Tỷ lệ mắc CKD là 10,6% ở những người không có tình trạng tiền ĐTĐ và ĐTĐ. Mặc dù hơn một nửa những đối tượng tiền ĐTĐ có biến chứng CKD với sự suy giảm GFR, nhưng chỉ khoảng 20% trong đối tượng này có tình trạng albumin niệu vi lượng hoặc đại lượng. Vì vậy, việc đo lường cả albumin niệu và tính toán GFR là điều cần thực hiện để phát hiện CKD ở những người tiền ĐTĐ cũng như ĐTĐ [73], [90].

Nghiên cứu khác của J. B. Echouffo và cộng sự (2016) trên 9 nhóm cộng đồng với tổng cộng 185452 người, chủ yếu là người châu Á da trắng, nguy cơ tương đối mắc bệnh thận mạn trên các đối tượng tiền ĐTĐ là 1,12 (CI 95%; 1,02-1,21) [49].

Dụng Thị Kim Hạnh, Trần Hữu Dàng (2013) nghiên cứu trên 339 bệnh nhân ĐTĐT2, tỷ lệ biến chứng bệnh thận theo bài xuất albumin niệu là 11,2%; giảm GFR < 60 ml/phút là 16,8% [5]. Nghiên cứu của Nguyễn Đức Phát, Hoàng Trung Vinh (2012) trên 299 bệnh nhân ĐTĐT2, tỷ lệ tổn thương thận theo albumin niệu vi lượng là 22,7%; protein niệu là 11,4%; suy thận mạn các giai đoạn là 7,4% [14].

Trần Nam Quân (2015), nghiên cứu trên 252 đối tượng tăng glucose máu phát hiện lần đầu cho thấy tỷ lệ albumin niệu ở người tiền ĐTĐ mới phát hiện là 13,5%, ĐTĐT2 là 18,3%. Giảm GFR < 60 ml/phút ở người tiền ĐTĐ mới phát hiện là 2,7%; ĐTĐT2 là 17,3% [16].

1.2.2. Tổn thương mô bệnh học của bệnh thận đái tháo đường

Paul Kimmelstiel và Clifford là những người đầu tiên mô tả tổn thương dạng nốt ở cầu thận ở 8 bệnh nhân ĐTĐ trưởng thành vào năm 1936. Năm 1959, Gellman và cộng sự là người đầu tiên đã báo cáo về tổng quan và tương quan giữa lâm sàng và sinh thiết thận ở bệnh thận ĐTĐ (DN: Diabetic Nephropathy). Trước đó, giải phẫu bệnh thận học ở bệnh cầu thận ĐTĐ chỉ được mô tả qua mổ tử thi. Sau đó, Gellman đã đề xuất một sự đánh giá hệ thống rất chi tiết về cầu thận, ống thận, tiểu động mạch, mô kẽ nhưng không phù hợp với áp dụng thực hành [127].

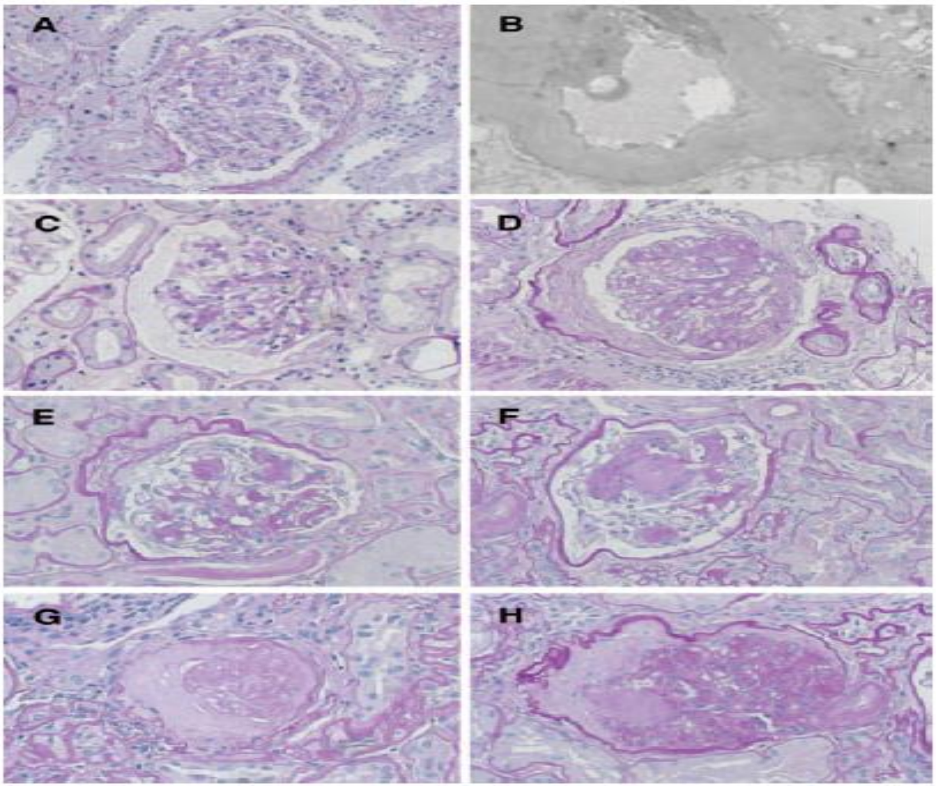
Tiếp theo sau đó Thijs W. Cohen Tervaert và cộng sự đã đưa ra một hệ thống xếp loại các giai đoạn tổn thương thận có thể dễ dàng áp dụng hơn. Những đề xuất này đã được báo cáo tại Ủy ban nghiên cứu của Hiệp hội giải phẫu bệnh học thận năm 2006 tại San Diego, được thảo luận sâu hơn nữa tại Leiden 2008 với một nhóm chuyên gia quốc tế. Phân loại này gồm 4 giai đoạn [127]:

Giai đoạn I, dày lên đơn độc của màng đáy cầu thận, chỉ thay đổi nhẹ, không đặc hiệu trên kính hiển vi quang học. Màng đáy cầu thận dày khoảng 395 nm ở nữ, 430 ở nam. Giai đoạn này kéo dài khoảng 5 năm sau sự xuất hiện của bệnh và không có các tiêu chuẩn của giai đoạn II, III, IV.

Giai đoạn II, giãn gian mạch nhẹ (IIa) hoặc nặng (IIb), mà không có xơ hóa dạng nốt (tổn thương Kimmelstiel-Wilson) hoặc xơ hóa toàn bộ trên 50% các cầu thận.

Giai đoạn III, xơ hóa nốt ít nhất một cầu thận với nốt tăng lên trong chất nền gian mạch nhưng không có những tổn thương gặp trong giai đoạn IV.

Giai đoạn IV, xơ hóa cầu thận ĐTĐ tiến triển, xơ hóa toàn bộ trên 50% các cầu thận với các bằng chứng lâm sàng và bệnh học khác phù hợp với bệnh thận ĐTĐ [101], [127].



Hình 1.1. Tổn thương mô bệnh học của cầu thận trong đái tháo đường [127]

- Hình A: thiếu máu nhẹ ở cầu thận, với nhát cắt đôi ở vỏ nang Bowman, không có sự thay đổi rõ ràng ở gian mạch. Hình B: dưới kính hiển vi điện tử độ rộng trung bình của màng đáy cầu thận là 671 nm.

- Hình C, D (giai đoạn II): cầu thận giai đoạn II với giãn gian mạch nhẹ (IIa) hoặc nặng (IIb). Trong hình C, giãn gian mạch không vượt quá diện tích trung bình của lòng mao mạch như với hình D.

- Hình E, F: ở hình F là tổn thương Kimmelstiel-Wilson giai đoạn III, tổn thương trong hình E là không rõ ràng cho tổn thương Kimmelstiel-Wilson, tổn thương này là thuộc giai đoạn IIb.

- Hình H: những dấu hiệu của bệnh thận giai đoạn IV bao gồm hyaline hóa cực mạch máu cầu thận và một phần còn lại của tổn thương Kimmelstiel-Wilson ở vị trí đối diện. Hình G: là một ví dụ của xơ hóa cầu thận, nhưng không cho thấy nguyên nhân.

Theo cách cổ điển, bệnh thận ĐTĐ điển hình trải qua 5 giai đoạn: tăng lọc và phì đại cầu thận, thay đổi cấu trúc của thận với albumin niệu âm tính, albumin niệu vi lượng với chức năng thận bảo tồn, giai đoạn albumin niệu đại lượng, suy thận tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD: End Stage Renal Disease). Albumin niệu có khuynh hướng tăng và GFR giảm dần.

Ngày nay, sinh thiết thận chỉ được chỉ định khi nghi ngờ có bệnh lý cầu thận kèm theo hơn là bệnh thận ĐTĐ. Tuy nhiên, không có tiêu chuẩn nào được chấp nhận rộng rãi cho sinh thiết thận ở bệnh nhân ĐTĐ. Một số chỉ định cho sinh thiết thận ở bệnh nhân ĐTĐ như: không có biểu hiện của bệnh lý võng mạc ĐTĐ, sự hiện diện của hồng cầu niệu, sự tiến triển nhanh của protein niệu, giảm nhanh GFR và nghi ngờ các bệnh lý cầu thận khác [101].

1.2.3. Diễn tiến của bệnh thận đái tháo đường

Tiến triển tự nhiên của bệnh thận ĐTĐ thường diễn ra trong nhiều năm. Tại thời điểm chẩn đoán không có sự bất thường có ý nghĩa về mô học, nhưng tăng lưu lượng thận và GFR. Trong khoảng 3 năm, sự thay đổi mô học của bệnh thận ĐTĐ đã xảy ra nhưng lưu lượng thận và GFR vẫn còn tăng [47].

Đầu những năm 1980, kết quả của các nghiên cứu độc lập cho thấy có giai đoạn “tiền lâm sàng” của bệnh thận ĐTĐ, được mô tả bởi tốc độ bài tiết albumin niệu không phát hiện được bằng các phương pháp xét nghiệm thông thường, được gọi là albumin niệu vi lượng (microalbumin niệu). Ở người bình thường lượng albumin niệu bài tiết không quá 10-15 mg/ngày. Tuy nhiên, những xét nghiệm thường quy không phát hiện được lượng nhỏ albumin niệu này trừ khi nó được bài tiết > 300 mg/ngày. Các nghiên cứu hồi cứu đầu tiên cho thấy rằng khoảng 80% ĐTĐ típ 1 sẽ tiến triển từ albumin niệu vi lượng đến albumin niệu đại lượng (macroalbumin niệu) từ 6-14 năm [47].

Bệnh thận ĐTĐ là một biến chứng mạn tính của cả ĐTĐ típ 1 và ĐTĐT2. Có 5 giai đoạn trong sự tiến triển của bệnh thận ĐTĐ [44], [101]:

Giai đoạn I: tăng lọc và phì đại cầu thận, GFR bình thường hoặc tăng cao. Kích thước thận tăng khoảng 20% và lưu lượng thận tăng khoảng 10-15%, trong khi albumin niệu và huyết áp vẫn còn trong giới hạn bình thường.

Giai đoạn II: giai đoạn yên lặng, giai đoạn này bắt đầu khoảng 2 năm sau khi khởi bệnh với đặc điểm dày lên màng đáy cầu thận tăng sinh gian mạch. Giai đoạn này vẫn chưa có biểu hiện lâm sàng của bệnh. GFR trở về bình thường. Nhiều bệnh nhân vẫn ở giai đoạn này đến khi cuối đời.

Giai đoạn III: giai đoạn albumin niệu vi lượng 30-300 mg/ngày, đây là dấu hiệu lâm sàng đầu tiên của tổn thương cầu thận có thể phát hiện được. Giai đoạn này thường xảy ra từ 5-10 năm sau khởi bệnh. Huyết áp có thể tăng hay bình thường. Khoảng 40% bệnh nhân ĐTĐ ở giai đoạn này.

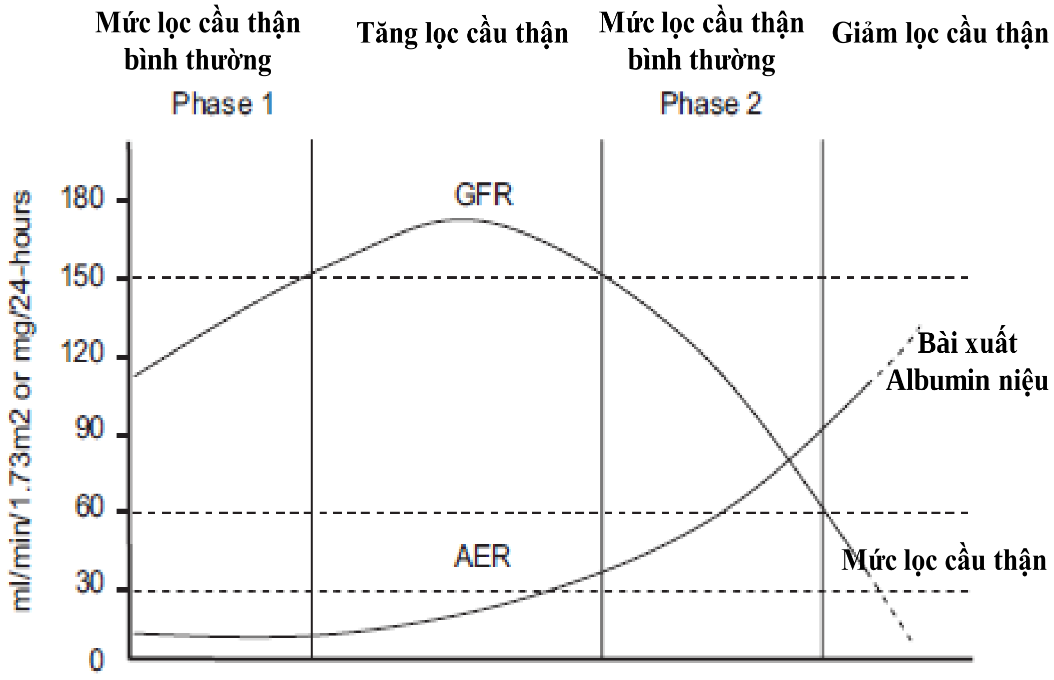
Giai đoạn IV: suy thận mạn, là giai đoạn không phục hồi. Albumin niệu đại lượng xuất hiện > 300 mg/ngày, giảm GFR < 60 ml/phút/1,73 m^2, tăng huyết áp.

Giai đoạn V: bệnh thận mạn giai đoạn cuối, GFR < 15 ml/phút/1,73 m^2, khoảng 50% bệnh nhân đòi hỏi phải điều trị thay thế thận.

1.2.3.1. Tăng lọc cầu thận

Tăng lọc cầu thận là một sự tăng tuyệt đối GFR xảy ra ở những người bình thường để đáp ứng với sự quá tải protein. Sự tăng lọc cầu thận liên quan với sự tăng sản sinh ra Nitric Oxide cũng như tăng sản xuất Kallikrein và những Kinin hoạt mạch khác. Khả năng tăng GFR sau quá tải protein được gọi là chức năng dự trữ thận, nếu chức năng này bị mất thì được gọi là CKD [63].

Tăng lọc cầu thận là một bất thường chức năng đặc trưng ở bệnh nhân ĐTĐ đường phụ thuộc insulin. Tăng lọc cầu thận cũng xảy ra trên ĐTĐT2 mới chẩn đoán khi đánh giá bằng các dấu ấn lọc cầu thận như Inulin, Iothalamate và PAH (para aminohippuric acid)... Tăng lọc cầu thận đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh và sự tiến triển của bệnh thận, có thể gặp trong một số tình trạng khác nhau như tăng glucose máu, tăng huyết áp… Sự thay đổi về huyết động này thích nghi với sự đáp ứng giảm số lượng nephron chức năng. Tuy nhiên, có hay không tăng lọc cầu thận ảnh hưởng đến tốc độ suy giảm mức lọc cầu thận và dự đoán albumin niệu vẫn chưa được nghiên cứu một cách đầy đủ [63], [93], [113].



Hình 1.2. Sự thay đổi GFR ở bệnh nhân tăng glucose máu mạn [105]

Hai mươi năm trước, Brenner và cộng sự đã xác định tăng lọc cầu thận là một giai đoạn trung gian quan trọng của tổn thương thận tiến triển gây nên bởi rất nhiều nguyên nhân, trong đó có ĐTĐ. Tác động của tăng lọc cầu thận đến tiên lượng, tiến triển bệnh thận được củng cố thêm dựa vào phân tích gần đây bởi nghiên cứu của Ruggenenti và cộng sự thực hiện trên 600 ĐTĐT2, bệnh nhân có tăng lọc cầu thận sẽ diễn tiến nhanh đến albumin niệu đại lượng và giảm nhanh GFR [83]. Trong một nghiên cứu khác, Melsom và cộng sự cũng đã nghiên cứu trên đối tượng tiền ĐTĐ, tìm mối liên hệ giữa tăng glucose máu mạn tính, tăng lọc cầu thận, và tình trạng albumin niệu. Tác giả đã nghiên cứu tiến cứu trên 1261 đối tượng không mắc ĐTĐ (tuổi từ 50-62). Nghiên cứu này đã chứng minh tiền ĐTĐ có liên quan đến tăng lọc cầu thận và sự bất thường của albumin niệu. Độ tin cậy của nghiên cứu này dựa vào thiết kế nghiên cứu tiến cứu, mẫu nghiên cứu đại diện cho dân số tuổi trung niên, và đo GFR dựa vào độ thanh thải iohexol huyết tương [83].

Những phát hiện trong nghiên cứu của Melsom và cộng sự đã gợi ý một con đường diễn tiến chung là tăng lọc cầu thận và albumin niệu ở tiền ĐTĐ, cũng như giai đoạn sớm của ĐTĐ. Về lý thuyết, cân bằng ống thận và phản hồi ống thận-cầu thận là hai giai đoạn liên quan đến giai đoạn sớm của ĐTĐ. Tình trạng tăng glucose máu mạn tính làm tăng sự tái hấp thu glucose từ ống lượn gần, tăng tái hấp thu natri thứ phát dẫn đến phát triển ống thận và ức chế sự điều hòa ngược của men SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2). Sự gia tăng tình trạng tái hấp thu ống lượn gần làm giảm sự phân bố natri tại thể macula densa, giảm hoạt động phản hồi của ống-cầu thận và hậu quả là gia tăng áp lực tại cầu thận và tăng lọc. Tiếp đến, những thay đổi huyết động này làm xuất hiện albumin niệu. Những nghiên cứu lâm sàng ủng hộ giả thuyết này, gợi ý rằng tăng lọc cầu thận và albumin niệu liên quan và góp phần tiên lượng xấu bệnh thận ở những đối tượng ĐTĐ [83], [93], [113].

Sơ đồ 1.1. Cơ chế tăng lọc cầu thận và albumin niệu ở bệnh nhân tăng glucose máu mạn [83]

1.2.3.2. Bài xuất albumin niệu

Albumin niệu vi lượng là một dấu hiệu sớm của DKD, được cho là do tăng tính thấm và tăng lọc cầu thận. Albumin là một protein trọng lượng phân tử khoảng 69 kDa, được lọc qua cầu thận với hệ số khoảng 0,00062. Ở người khoảng 3,3 gram albumin được lọc qua cầu thận hằng ngày, ống lượn xa tái hấp thu khoảng 71%, quai Henle và ống lượn gần khoảng 23% và ống góp tái hấp thu khoảng 3% lượng albumin được lọc qua cầu thận. Rối loạn chức năng tái hấp thu ống lượn xa do giãn nở gian mạch có thể giải thích tình trạng albumin niệu vi lượng ở bệnh nhân ĐTĐ. Sự tăng bài xuất albumin niệu ở bệnh thận ĐTĐ chủ yếu có nguồn gốc từ cầu thận [47].

Khoảng 3 thập kỷ trước, bài xuất albumin niệu được xem là có vai trò chính trong chẩn đoán và điều trị bệnh thận ĐTĐ ở cả ĐTĐ típ 1 và 2. Albumin niệu vi lượng được dự đoán sẽ tiến triển đến albumin niệu đại lượng, giảm GFR và bệnh thận giai đoạn cuối theo một con đường đơn độc [60].

Sự tăng bài xuất albumin niệu và/hoặc giảm GFR đều là biểu hiện của bệnh thận ĐTĐ, nhưng chúng không luôn song hành. Sự bài xuất albumin niệu có thể thay đổi, ngược lại giảm GFR thường tiến triển.

Gần đây, Perkin và cộng sự đã chứng minh albumin niệu vi lượng có thể thoái lui về bình thường ở những bệnh nhân ĐTĐ típ 1. Tuy nhiên, một số bệnh nhân giảm GFR với một tốc độ nhanh mà không có tiến triển đến albumin niệu đại lượng, một số khác có bài xuất albumin niệu bình thường. Điều này gợi ý rằng albumin niệu không luôn đến trước sự giảm GFR, đo lường albumin niệu đơn độc không ghi nhận đầy đủ giai đoạn sớm bệnh thận ĐTĐ. Albumin niệu và GFR hỗ trợ nhau trong đánh giá DKD [60].

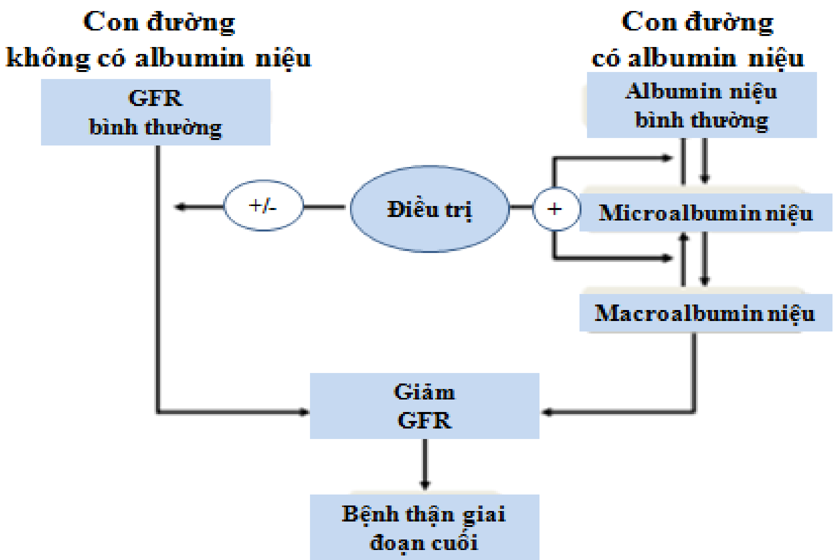
Các nghiên cứu gần đây cho thấy tình trạng tiền ĐTĐ cũng góp phần gây tăng tỷ lệ CKD. Nghiên cứu của B. Purushotam Rao và cộng sự (2013-2014) thực hiện trên 500 đối tượng không có tiền sử ĐTĐ, phát hiện tỷ lệ tiền ĐTĐ là 20%, ĐTĐ mới phát hiện là 9,8%, trong đó 19% các đối tượng tiền ĐTĐ có tình trạng albumin niệu [109]. Nghiên cứu của Adele Bahar và cộng sự (2009-2011), trên 3 nhóm đối tượng có glucose máu bình thường, IFG và IGT, mỗi nhóm 45 người cho thấy tỷ lệ albumin niệu vi lượng chiếm khoảng 15,5% ở nhóm tiền ĐTĐ, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm glucose máu bình thường. Không có sự khác biệt về tình trạng albumin niệu giữa nhóm IGT và IFG. 36% các đối tượng tiền ĐTĐ có albumin niệu tiến triển đến ĐTĐ sau 2 năm theo dõi (p=0,02; OR 4,1; CI 95%; 1,13-15,1) [26].

1.2.3.3. Giảm mức lọc cầu thận

Giai đoạn IV của DKD được gọi là giai đoạn bệnh thận đã rõ với sự xuất hiện albumin niệu đại lượng, giảm GFR < 60 ml/phút/1,73 m^2 và tăng huyết áp. Cuối cùng, GFR giảm dần đến bệnh thận giai đoạn cuối (GFR < 15 ml/phút/1,73 m^2), giai đoạn V [56].

Mặc dù các con đường dẫn đến DKD đã được xác định khá rõ ràng, tuy vậy gần đây ngày càng có nhiều báo cáo về tỷ lệ tổn thương thận mà không có tình trạng tăng bài xuất albumin niệu. Trong số 301 bệnh nhân ĐTĐT2 tham gia nghiên cứu lâm sàng ở Australia và 1179 bệnh nhân từ nghiên cứu NHANES với GFR < 60 mL/phút/1,73 m^2 có tỷ lệ albumin niệu âm tính lần lượt tương ứng là 39% và 36%. Nghiên cứu NHANES có 29,8% giảm GFR mà không có albumin niệu và cả bệnh lý võng mạc ĐTĐ. Gần đây hội chứng tổn thương thận với albumin niệu âm tính đã được mô tả ở ĐTĐT2, đây là một đặc tính lâm sàng riêng biệt mà không liên quan với kiểm soát glucose máu kém và tương quan với bệnh võng mạc ĐTĐ, tăng huyết áp [56], [101].

Nói chung, các nghiên cứu trên chỉ ra rằng có một mô hình mới trong diễn tiến tự nhiên của DKD. Albumin niệu và giảm GFR có thể xảy ra riêng lẻ, bổ sung cho nhau hoặc cùng xuất hiện trong DKD. Giảm GFR không tương quan với bài xuất albumin niệu. Chính vì vậy, một câu hỏi quan trọng được đặt ra có hay không có các dấu ấn của rối loạn chức năng thận khác trong cơ chế bệnh sinh, tiến triển, tiên lượng và giá trị điều trị trong bệnh thận ĐTĐ [55], [56].



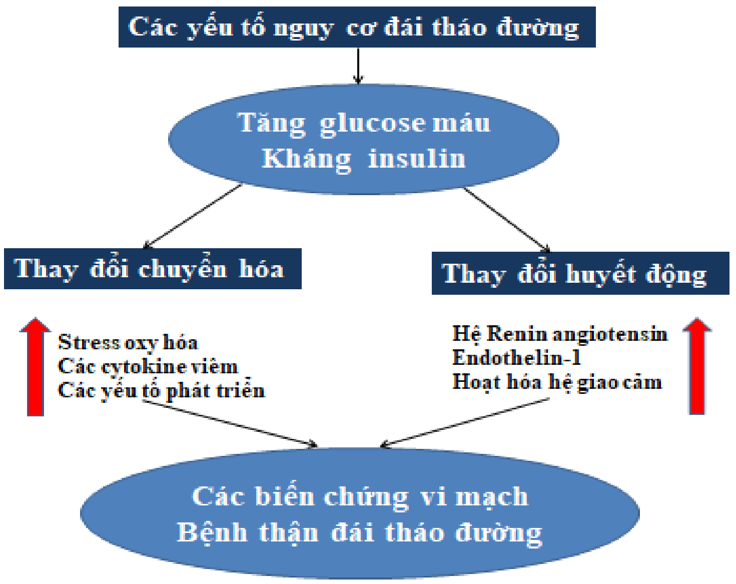
Sơ đồ 1.2. Các con đường diễn tiến của bệnh thận ĐTĐ [56]

1.2.4. Bệnh sinh của bệnh thận đái tháo đường

Trước đây, sự thay đổi mô bệnh học ở DKD được cho là do sự rối loạn chuyển hóa và huyết động, sau đó tình trạng tăng lọc xuất hiện. Tuy nhiên, theo thời gian có nhiều chứng cứ cho rằng tình trạng tăng glucose máu không phải là nguyên nhân đơn độc dẫn đến DKD, mặc dù không thể phủ nhận vai trò chính yếu của nó trong bệnh cảnh này [107], [123].

Một vài thập niên gần đây, các nghiên cứu ở phạm vi lớn đã làm sáng tỏ các con đường khác nhau liên quan đến sự phát triển của DKD như tăng huyết áp cầu thận và hệ thống, các sản phẩm cuối cùng của quá trình Glycate hóa (AGE), hệ thống Aldose reductase. Hơn nữa, yếu tố huyết động, hệ RAAS, endothelin, phân tử tín hiệu nội bào protein kinase C, yếu tố phát triển chuyển dạng β, hormone phát triển, các yếu tố phát triển giống insulin, yếu tố phát triển nội mạc mạch máu, các yếu tố phát triển có nguồn gốc từ tiểu cầu được cho là liên quan đến bệnh sinh DKD [42], [65], [107], [123].

Tăng glucose máu mạn tính đóng vai trò trung tâm, kết hợp với các yếu tố chuyển hóa và huyết động là vấn đề then chốt trong sinh lý bệnh của bệnh thận đái tháo đường [27], [42], [65].



Sơ đồ 1.3. Sinh bệnh học bệnh thận đái tháo đường [27]

1.2.5. Yếu tố nguy cơ của bệnh thận đái tháo đường

Có một số yếu tố nguy cơ của biến chứng bệnh thận ĐTĐ, có thể chia thành 2 nhóm: các yếu tố không thể thay đổi như: di truyền, tuổi, chủng tộc…, các yếu tố có thể thay đổi: tăng glucose máu, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, béo phì, hút thuốc, mức lọc cầu thận… [44], [96], [107].

1.2.5.1. Yếu tố di truyền

Bản chất di truyền quyết định chính sự xuất hiện và mức độ trầm trọng của DKD. Cha mẹ bị bệnh thận ĐTĐ thì con có nguy cơ cao mắc biến chứng này. Yếu tố di truyền góp phần phát triển DKD đã được thuyết phục bởi các quan sát trên các gia đình bị bệnh thận ĐTĐ ở cả ĐTĐ típ 1 và típ 2. Vai trò của đa hình thái di truyền đã được nghiên cứu rộng rãi trên toàn thế giới để đưa ra cơ sở dữ liệu cận lâm sàng cho nghiên cứu DKD theo hệ gene. Các nghiên cứu đã chứng minh số lượng và thể tích vi cầu thận có thể tượng trưng cho yếu tố quyết định cấu trúc của nguy cơ DKD.

1.2.5.2. Chủng tộc

Tần suất DKD tăng ở người Mỹ gốc Phi, Mỹ gốc Mexico, Ấn Độ. Sự xuất hiện và mức độ trầm trọng của bệnh tăng ở người da đen, Mexico gốc Mỹ, và đặc biệt ở người da đỏ Pima, tây bắc của Hoa Kỳ.

1.2.5.3. Tuổi, thời gian mắc bệnh

Ở bệnh nhân ĐTĐT2, tuổi và thời gian mắc bệnh ĐTĐ tăng nguy cơ albumin niệu. Nghiên cứu cộng đồng trên 1586 người da đỏ Pima bị ĐTĐT2, những người được chẩn đoán ĐTĐT2 trước có nguy cơ cao phát triển ESRD. Theo Svensson và cộng sự, nguy cơ ESRD trên bệnh nhân ĐTĐ típ 1 là thấp hơn nếu bệnh được chẩn đoán lúc 5 tuổi [44].

1.2.5.4. Tăng huyết áp

Tỷ lệ cao tăng huyết áp là thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ típ 1 (40%) và ĐTĐT2 (70%) thậm chí ngay cả khi albumin niệu âm tính. Các bằng chứng từ các nghiên cứu lâm sàng lớn (UKPDS, ADVANCE) cho thấy có mối liên quan nhân quả giữa tăng huyết áp động mạch và bệnh thận ĐTĐ. Các nghiên cứu tiến cứu cũng đã ghi nhận mối liên quan giữa sự xuất hiện sau đó của bệnh thận đái tháo đường và tăng huyết áp [44].

1.2.5.5. Mức lọc cầu thận

Tăng mức lọc cầu thận vào lúc chẩn đoán ĐTĐ là một yếu tố nguy cơ cho sự xuất hiện bệnh thận ĐTĐ. Khoảng một nữa bệnh nhân ĐTĐ típ 1 có thời gian mắc bệnh 5 năm, GFR tăng 25-50% trên ngưỡng bình thường. Những bệnh nhân này có nguy cơ DKD.

Sự thay đổi cấu trúc và chức năng bị ảnh hưởng bởi sự tăng áp lực cầu thận, dẫn đến kết quả phì đại và tăng lọc cầu thận, và tổn thương thành nội mạc. Kiểm soát glucose máu chặt chẽ, giới hạn chế độ ăn và kiểm soát huyết áp có thể làm chậm sự tiến triển bệnh thận ở ĐTĐ típ 1. Điều này có phần hơi khác ở ĐTĐT2, hơn 45% bệnh nhân ĐTĐT2 tại thời điểm chẩn đoán có GFR cao hơn 2 độ lệch chuẩn so với người không bị ĐTĐ cùng độ tuổi. Mức độ tăng lọc cầu thận là thấp hơn ở ĐTĐ típ 1 (117-133 ml/phút). Bệnh nhân ĐTĐT2 lớn tuổi hơn ĐTĐ típ 1 và có khả năng cao hơn xuất hiện xơ vữa mạch máu, điều này ảnh hưởng đến GFR và kích thước thận [44], [96].

1.2.5.6. Kiểm soát glucose máu

Bệnh thận ĐTĐ thường xuất hiện ở bệnh nhân kiểm soát glucose máu kém. Mức độ kiểm soát glucose máu là một yếu tố dự đoán quan trọng của bệnh thận giai đoạn cuối. Nghiên cứu của Krolewski và cộng sự đã cho thấy tỷ lệ ESRD là 36% ở bệnh nhân kiểm soát glucose máu kém so với 9% ở nhóm kiểm soát tốt glucose máu [96].

1.2.5.7. Thừa cân

Chỉ số khối cơ thể (BMI) cao tăng nguy cơ xuất hiện bệnh thận mạn ở bệnh nhân ĐTĐT2. Hơn nữa, chế độ ăn hợp lý và giảm trọng lượng cơ thể làm giảm protein niệu và cải thiện chức năng thận ở những bệnh nhân ĐTĐ. Vai trò của thừa cân như là một yếu tố dự đoán bệnh thận ĐTĐ, độc lập với kiểm soát glucose máu, vẫn còn chưa được xác định rõ [44].

1.2.5.8. Hút thuốc

Mặc dù các nghiên cứu gần đây đã chứng minh sự liên quan giữa hút thuốc và sự tiến triển của bệnh thận ĐTĐ, nghiên cứu tiến cứu lớn của Hovind và cộng sự không xác nhận mối liên quan giữa hút thuốc lá và giảm GFR ở bệnh nhân ĐTĐ có hoặc không điều trị với ức chế men chuyển [44].

1.2.6. Chẩn đoán lâm sàng bệnh thận đái tháo đường

Chẩn đoán lâm sàng bệnh thận đái tháo đường (DKD: Diabetic Kidney Disease, thuật ngữ cổ điển là "Diabetic Nephropathy") trước đây dựa vào sự phát hiện albumin niệu ở bệnh nhân ĐTĐ. Định nghĩa này độc lập với các dấu ấn bệnh thận mạn như thay đổi mô bệnh học hay giảm GFR [31], [100].

Hiện nay chẩn đoán lâm sàng DKD dựa trên đo GFR, bài xuất albumin niệu không kèm hồng cầu niệu, cùng với các đặc tính lâm sàng như thời gian mắc bệnh ĐTĐ, sự hiện diện của bệnh lý võng mạc ĐTĐ [31], [46], [100].

ADA 2019 cũng như Hội Thận học quốc tế KDIGO 2012 khuyến cáo nên sàng lọc DKD hằng năm ở bệnh nhân ĐTĐ, đối với ĐTĐ típ 1 sàng lọc sau 5 năm được chẩn đoán ĐTĐ, còn đối với ĐTĐT2 sàng lọc ngay tại thời điểm được chẩn đoán ĐTĐ. Sàng lọc dựa vào tình trạng bài xuất hằng định albumin niệu và giảm GFR. DKD được chẩn đoán khi tỷ lệ albumin niệu/ creatinine niệu (ACR: Albuminuria/Creatininuria Ratio) > 30 mg/g và/ hoặc giảm GFR < 60 ml/ phút/ 1,73 m^2. Ở những bệnh nhân ĐTĐ với albumin niệu, sự hiện diện của bệnh lý võng mạc ĐTĐ liên quan chặt chẽ với bệnh thận ĐTĐ [2], [17], [25], [31], [100].

Xét nghiệm thích hợp để sàng lọc albumin niệu là dựa vào tỷ số albumin niệu/creatinine niệu (ACR) trong mẫu nước tiểu bất kỳ, thường vào buổi sáng. GFR ước đoán được tính toán dựa vào nồng độ creatinine huyết thanh. Công thức CKD.EPI thường được sử dụng để tính toán GFR. Albumin niệu và GFR nên được xác định lại ít nhất trong vòng 3 tháng [2], [31], [100].

Theo KDOQI 2012, bệnh nhân ĐTĐ với albumin niệu hằng định được xếp loại là CKD bất kể GFR là bao nhiêu [100].

Các mức độ bài xuất albumin niệu theo KDIGO:

Bảng 1.1. Mức độ bài xuất Albumin niệu theo KDIGO 2012 [71]

Phương pháp	**A1** **Bình thường hoặc tăng nhẹ**	**A2** **Tăng mức độ vừa**	**A3** **Tăng mức độ nặng**
Albumin niệu 24 giờ (mg/24 giờ)	< 30	30-300	> 300
Tỷ ACR Albumin/Creatinine niệu (mg/mmol)	< 3	3-30	> 30
Tỷ ACR Albumin/Creatinine niệu (mg/g)	< 30	30-300	> 300

ADA cũng khuyến khích sử dụng creatinine huyết thanh để ước đoán GFR bằng công thức CKD.EPI. NKF/KDOQI khuyến cáo sử dụng Cystatin C huyết thanh hoặc đo độ thanh thải để xác định lại trong một số trường hợp mà GFR ước đoán dựa vào creatinine không chính xác [31], [100].

1.2.7. Chẩn đoán bệnh thận mạn

Chẩn đoán bệnh thận mạn (CKD) dựa vào tiêu chuẩn của Hội Thận học quốc gia Hoa Kỳ KDOQI/NKF (National Kidney Foundation-KidneyDisease Outcomes Quality Initiative) (2002) và Hội Thận học Quốc tế KDIGO 2012 khi có bằng chứng tổn thương thận (albumin niệu, bất thường cặn lắng nước tiểu, rối loạn điện giải, rối loạn chức năng ống thận, bất thường hình ảnh học thận, mô bệnh học, tiền sử ghép thận) hoặc giảm GFR < 60 mL/phút/1,73 m^2 kéo dài ít nhất 3 tháng [9], [18], [71], [100].

Phân độ giai đoạn bệnh thận mạn theo KDIGO 2012:

Bảng 1.2. Phân độ giai đoạn CKD theo GFR (KDIGO 2012) [71]

Giai đoạn CKD	**GFR (mL/phút/1,73 m^2)**	**Đặc điểm**
1	GFR > 90 với bằng chứng tổn thương thận	GFR bình thường hoặc cao
2	GFR 60-90 với bằng chứng tổn thương thận	GFR giảm nhẹ
3a	GFR 45-59	GFR giảm nhẹ đến vừa
3b	GFR 30-44	GFR giảm vừa đến nặng
4	GFR 15-29	GFR giảm nặng
5	GFR < 15 hay được lọc máu	Suy thận

KDIGO cũng phân loại giai đoạn CKD theo cả GFR và albumin niệu:

Bảng 1.3. Phân loại giai đoạn CKD theo GFR và albumin niệu [71]

				Tình trạng Albumin niệu		
				A1	A2	A3
				Bình thường đến tăng nhẹ	Tăng trung bình	Tăng mức độ nặng
Mức Lọc Cầu Thận	1	Bình thường hoặc tăng	>90			
	2	Giảm nhẹ	60-90			
	3a	Giảm nhẹ đến trung bình	45-59			
	3b	Giảm trung bình đến nặng	30-44			
	4	Giảm nặng	15-29			
	5	Suy thận	< 15			

1.3. TỔNG QUAN VỀ CYSTATIN C HUYẾT THANH

1.3.1. Lịch sử phát hiện cystatin C huyết thanh

Vào năm 1961, có 3 nghiên cứu độc lập đã mô tả một loại protein mới được phát hiện bằng phương pháp điện di miễn dịch. Clausen, Macpherson và Crosgrove đã phát hiện protein này trong dịch não tủy ở người bình thường nhưng không phát hiện nó trong máu. Butler and Flynn phát hiện protein này trong nước tiểu của 31 bệnh nhân với bệnh lý ống thận và đưa ra một giả thuyết rằng protein này có nguồn gốc từ huyết tương nhưng chưa thể đo lường được bởi vì độ nhạy của phương pháp xét nghiệm lúc đó chưa cao. Protetin kiềm, trọng lượng phân tử thấp này xuất hiện trong điện di protein sau dãy globulin γ, do đó tên gọi đầu tiên là "protein sau γ", "vết γ". Sau đó không lâu, các tác giả khác xác nhận rằng protein này hiện diện trong huyết thanh và các dịch khác của cơ thể (sữa, nước bọt, tinh dịch và dịch báng). Vào năm 1979, Lofberg và Grubb ở đại học Lund Thụy Điển đã mô tả xét nghiệm protein vết γ bằng phương pháp khuếch tán miễn dịch phóng xạ với giới hạn phát hiện là 300 µg/L và cũng xác nhận nó hiện diện trong máu, nước bọt và dịch não tủy nhưng với số lượng khác nhau, nồng độ trong dịch não tủy cao hơn gấp 5 lần so với huyết tương, điều này giải thích vì sao nó được phát hiện đầu tiên trong dịch não tủy. Các tác giả này đã phát hiện nồng độ của protein này cao hơn nhiều ở 3 bệnh nhân lọc máu so với người bình thường, nồng độ tăng cao trong nước tiểu ở các bệnh nhân có bệnh lý ống thận, nó được lọc qua cầu thận và thoái giáng tại ống thận, mặc dù sinh lý về protein này vẫn chưa hoàn toàn được hiểu biết rõ. Chỉ sau này Brzin và cộng sự (1982) mô tả là một chuỗi protein và trọng lượng phân tử khoảng 13,3 kDa và nhận thấy sự giống nhau giữa protein này và một protein ức chế cysteine proteinase thuộc họ cystein. Điều này cũng được xác nhận sau này bởi Barret và cộng sự, đặt tên lại cho protein này là "cystatin C" [102], [122].

Lịch sử về vai trò lâm sàng của cystatin C (cysC) được tiếp tục nghiên cứu vào năm 1984, khi Grubb và cộng sự gợi ý rằng nồng độ cysC trong dịch não tủy có thể góp phần chẩn đoán xuất huyết não di truyền với nhiễm amyloid khi nồng độ nó trong dịch não tủy thấp. Tuy nhiên, trên tất cả nó như là một dấu ấn sinh học cho GFR. CysC thực sự được quan tâm nhiều hơn từ năm 1985 sau 2 bài báo của Grubb và cộng sự. Mặc dù 2 bài báo sơ bộ này có phương pháp luận chưa hoàn hảo và thiếu sự hỗ trợ về sinh lý cơ bản của ứng dụng cysC, các tác giả không chứng minh được cysC vượt trội hơn creatinine huyết thanh trong đánh giá chức năng thận. Tuy vậy, sự tìm hiểu về cysC ngày càng được quan tâm thích thú [102], [122].

Hai mươi năm sau 2 bài báo này đã đưa ra sự hiểu biết về cysC trong 4 lĩnh vực [122]:

- ✓ Các phương pháp phân tích về cystatin C.
- ✓ Nguyên tắc sinh lý cơ bản của cysC như là một dấu ấn cho mức lọc cầu thận.
- ✓ Những ứng dụng khác trong thận học.
- ✓ Những viễn cảnh tương lai cho các ứng dụng xa hơn nữa của nó trong ước đoán GFR, các bệnh lý tim mạch, ung thư, dược lâm sàng.

1.3.2. Cấu trúc và biểu lộ cystatin C

Nhiều chất ức chế protein tự nhiên thuộc họ cysteine proteinase được gọi là cystatin đã được phân lập và mô tả. Chúng hoạt động trong cả nội bào và ngoại bào tạo thành các phức hợp với các enzyme của nó. Sự duy trì cân bằng giữa cysteine proteinase tự do và các phức hợp của nó với các chất ức chế là vấn đề then chốt của chức năng riêng biệt của cả các cơ thể sống [102], [122].

Cystatin người được chia làm 3 họ dựa vào sự tương đồng về hình dạng, sự hiện diện và vị trí trong cầu nối disulphide. Họ I được gọi là Stefin, bao gồm các cystatin nội bào A và B. Họ II gồm các cystatin ngoại bào và xuyên bào C, D, E, F, S, SA và SN. Họ III là các cystatin nội bào Kininogen và các protein thuộc nhiều lĩnh vực. Một vài cystatin chưa được xếp loại [102].

Đối với các cystatin họ II như cystatin C gồm 2 cầu nối disulfide trong phân tử tạo nên tính ổn định. Protein đơn phân là đặc trưng cho họ cystatin. cystatin C có một chuỗi xoắc ốc dài *alpha* 1, nó vuông góc với sợi-5 và song song đối chiều với dải *beta* [102].

Cystatin C (còn gọi là Cystatin 3, trước đây là vết γ, globulin sau dãy γ, polypeptide nội tiết thần kinh) là một chuỗi polypeptide không glycat hóa, bao gồm 120 acid amine, đơn phân, hình cầu, trọng lượng phân tử 13,3 kDa, tích điện dương, và hiện diện trong tất cả các dịch cơ thể. Thời gian nửa đời của cystatin C khoảng 20 phút [102].

SSPGKPP**RLV** **G**GPMDASVEE EGVRRALDFA
1 10 20 30

VGEYNKASND MYHSRALQVV RARK**GIVAG**V
40 50 60

NYFLDVELGR TTCTKTQPNL DNCPFHDQPH
70 80 90

LKRKAFCSFQ IYAV**PWQ**GTM TLSKSTCQDA
100 110 120

Hình 1.3. Cấu trúc phân tử của cystatin C người [143]

Cystatin C được mã hóa bởi gen *cst3* trên nhiễm sắc thể 20. Cystatin C được sản xuất với một tốc độ gần như không thay đổi bởi tất cả các tế bào có nhân, được tìm thấy trong hầu hết ở các mô và dịch cơ thể [102].

1.3.3. Chức năng sinh học của cystatin C

Cysteine proteinase là các men chịu trách nhiệm cho nhiều quá trình sinh lý then chốt trong các cơ thể sống như thoái giáng protein nội bào, chết theo chương trình, đáp ứng miễn dịch MHC lớp II, tiền hormone và tái cấu trúc xương. Chúng cũng có tác động đến sự phát triển và tiến triển của một vài bệnh tật liên quan đến sự bất thường chu chuyển của các protein. Sự hoạt động của các cysteine proteases được điều hòa bởi các chất đặc hiệu gọi là cystatin [102].

Chức năng sinh học chủ yếu của cystatin C là ức chế men cysteine proteinase ở ngoại bào. Ở người, cystatin C là một chất ức chế cysteine proteinase chủ yếu [102]. Cystatin C tham gia điều hòa sự cân bằng của quá trình dị hóa và điều biến nhiều quá trình bình thường của cơ thể. Một số vai trò khác của cystatin C như quá trình xơ vữa động mạch, trình diện kháng nguyên, yếu tố phát triển cho tế bào mầm thần kinh…[122].

1.3.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ tuần hoàn cystatin C

Cystatin C được tạo ra từ tất cả các tế bào có nhân trong cơ thể với một tốc độ ổn định, ít thay đổi trên mỗi cá thể, nó không gắn với protein huyết tương [102], [122].

Cystatin C được thải trừ ra khỏi tuần hoàn chủ yếu bởi thận. Nồng độ trong tuần hoàn gần như ổn định khi chức năng thận bình thường. Vì vậy, tốc độ cystatin C được lọc qua cầu thận chủ yếu được xác định bởi nồng độ cystatin C trong máu. Điều này gợi ý rằng cystatin C đáp ứng nhiều tiêu chuẩn cho một dấu ấn sinh học nội sinh lý tưởng cho GFR. Cystatin C được lọc tự do qua cầu thận, và sau đó được tái hấp thu và bị thoái giáng hoàn toàn bởi ống lượn gần. Không có sự bài tiết thêm tại ống thận [102].

Vì vậy, nồng độ sinh lý cystatin C trong nước tiểu vô cùng thấp. Tăng nồng độ cystatin C niệu cho biết sự bất thường chức năng ống thận. Do đó sự bài tiết cystatin C niệu mở ra một hướng tương lai cho một dấu ấn đánh giá rối loạn chức năng ống thận. Độ thanh thải của nó trong nước tiểu không có vai trò trong đánh giá, đo lường mức lọc cầu thận [122].

Nồng độ cystatin C giảm nhanh từ khi sinh cho đến 1 tuổi, sau đó nó vẫn không thay đổi cho đến 50 tuổi. Sau 50 tuổi, sự gia tăng cystatin C theo sau sự giảm mức lọc cầu thận do tuổi. Sự thay đổi sinh học của cystatin C ở người khỏe mạnh là ít, khoảng 5-7% [102].

Bảng 1.4. Nồng độ cystatin C trong các dịch cơ thể ở người bình thường [57]

Dịch cơ thể	Nồng độ (mg/L) (Khoảng dao động)
Huyết tương	0,96 (0,57-1,79)
Dịch não tủy	5,8 (3,2-12,5)
Nước tiểu	0,095 (0,033-0,29)
Nước bọt	1,8 (0,36-4,8)
Tinh dịch	51,0 (41,2-61,8)
Nước ối	1,0 (0,8-1,4)
Nước mắt	2,4 (1,3-7,4)
Sữa	3,4 (2,2-3,9)

Steven và cộng sự đã báo cáo các yếu tố khác ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh ngoài mức lọc cầu thận như: ĐTĐ, kích thước cơ thể, tình trạng viêm. Mặc dù mối liên quan có ý nghĩa giữa cystatin C trong tuần hoàn và mức độ viêm thường được thấy, tuy vậy không có mối liên hệ nhân quả được phát hiện giữa cystatin C và tình trạng viêm. Nam giới có nồng độ cystatin C trung bình cao hơn nữ giới. Sắc tộc cũng có thể ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C. Gần đây, tình trạng béo phì dựa vào chỉ số khối cơ thể được nhận thấy liên quan độc lập với tăng nồng độ cystatin C ở những người không bị bệnh thận mạn. Tuy nhiên, các nghiên cứu đều nhất trí rằng cystatin C ít phụ thuộc vào các yếu tố cấu thành cơ thể hơn creatinine [102].

Tuy vậy, có nhiều yếu tố khác được biết có ảnh hưởng đến nồng độ tuần hoàn cystatin C ngoài tuổi, bao gồm rối loạn chức năng tuyến giáp và sử dụng corticoid. Nồng độ tuần hoàn cystatin C giảm trong suy giáp và tăng trong cường giáp. Liệu pháp corticoid tăng sản xuất cystatin C và liên quan đến liều sử dụng corticoid. Liều thấp liên tục corticoid có thể không làm tăng nồng độ cystatin C có ý nghĩa. Liều cao và trung bình glucocorticoid làm tăng nồng độ cystatin C, như sau giai đoạn sớm ghép thận [102].

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐO LƯỜNG VÀ ƯỚC ĐOÁN MỨC LỌC CẦU THẬN TRONG LÂM SÀNG

Thận có nhiều chức năng sinh lý như: nội tiết, lọc cầu thận, tái hấp thu và bài tiết ống thận. Tuy vậy, trên thực hành lâm sàng khi nói đến chức năng thận (renal function) thường được hiểu rằng đó là chức năng lọc cầu thận [102].

Đánh giá chức năng thận là một trong những công việc thường quy và quan trọng trong y khoa. GFR được chấp nhận rộng rãi như là một chỉ số tốt nhất cho chức năng thận ở người bình thường và người bệnh. Do đó, đo lường GFR là phương pháp thường dùng để đánh chức năng thận. Dựa vào GFR để phân độ giai đoạn CKD, tính toán độ thanh thải các thuốc..., [76], [79].

Phương pháp đo GFR thường dựa vào độ thanh thải nước tiểu hoặc huyết tương của một chất lý tưởng với nồng độ tuần hoàn của nó ổn định, không gắn với protein tương, được lọc tự do hoàn toàn và duy nhất bởi cầu thận, không được hấp thu hoặc bài tiết bởi ống thận [102].

Các chất được lọc bởi cầu thận có thể dùng để đo hoặc ước tính được mức lọc cầu thận [36]:

- Các tính chất lí tưởng:
    - Không phản ứng
    - Lọc qua cầu thận tự do
        - Trọng lượng phân tử < 20000 Da
        - Không gắn protein
    - Không được tái hấp thu hoặc bài tiết thêm bởi ống thận
    - Không bị chuyển hóa bởi thận
    - Dễ định lượng
- Các dấu ấn của sự lọc cầu thận ngoại sinh, để đo sự thanh thải (máu hoặc nước tiểu):
    - Inulin (5200 Da)
    - Iothalaminte (thường kèm ^{125}I) (640 Da)
    - Iohexol (821 Da)
    - ^{51}Cr – EDTA (372 Da)
    - ^{99m}Tc – DTPA (938 Da)
- Các dấu ấn của sự lọc cầu thận nội sinh, để ước tính GFR:
    - Các chất chuyển hóa (nếu được thải trong nước tiểu, cũng có thể được dùng để đo độ thanh thải)
        - *Urea (60 Da)*
        - *Creatinine (113 Da)*

- Các protein huyết thanh trọng lượng phân tử thấp
    - *Cystatin C (13300 Da)*
    - *Beta 2 microglobulin (11700 Da)*
    - *Beta-trace Protein (23000 – 29000 Da)*

1.4.1. Đo lường mức lọc cầu thận

Mức lọc cầu thận không thể tính trực tiếp trên người. Do đó, mức lọc cầu thận “thực sự” có thể được đánh giá từ đo lường độ thanh thải hay nồng độ huyết thanh của các dấu ấn lọc nội sinh [36].

Đo độ thanh thải các chất nội sinh, chủ yếu độ thanh thải creatinine, ure trong mẫu nước tiểu và máu theo thời gian để đánh giá GFR, chính xác hơn đo nồng độ creatinine, ure huyết thanh. Tuy niên, mẫu nước tiểu thu thập thường không hoàn toàn chính xác, hơn nữa creatinine được bài tiết thêm bởi ống thận và một lượng nhỏ qua ruột, do đó thường ước đoán quá mức GFR khoảng 10-40% [77], [102].

Tiêu chuẩn vàng để tính GFR là đo lường độ thanh thải các chất ngoại sinh được truyền tĩnh mạch liên tục vào cơ thể. Các chất này được bài tiết duy nhất tại cầu thận [35], [79], [102].

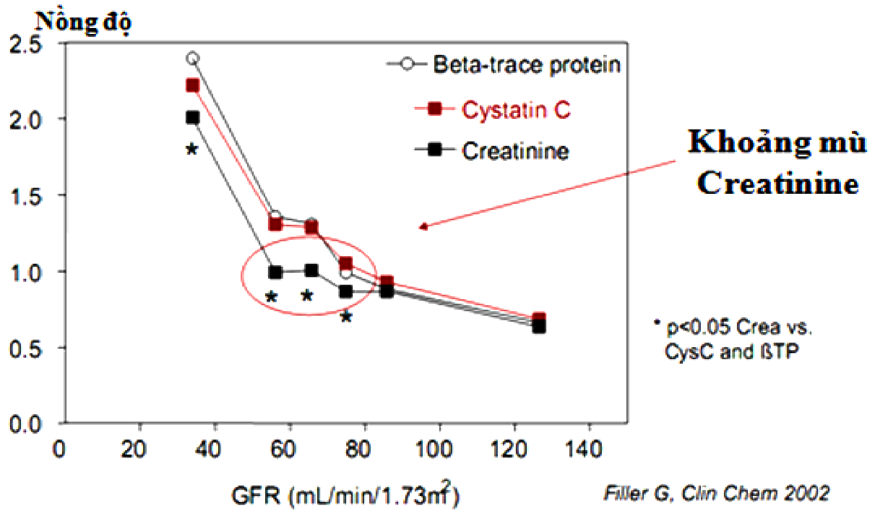
Xạ hình thận là phương pháp chẩn đoán hình ảnh dựa vào các chất đồng vị phóng xạ, cho phép đo lường chức năng và niệu động học của thận. Xạ hình thận là một công cụ rất giá trị giúp quyết định điều trị thích hợp cho nhiều bệnh nhân trong thực hành tiết niệu, thận học. Một lợi điểm nữa là các chất đánh dấu phóng xạ dùng để xạ hình thận hầu như không độc với thận như các chất cản quang. Phương pháp chẩn đoán hình ảnh bằng hạt nhân là phương pháp sử dụng chất đánh dấu phóng xạ, được đưa vào cơ thể bệnh nhân, sử dụng tia gamma để ghi lại hình ảnh thông qua camera, từ đó tạo ra hình ảnh của sự phân bố các chất phóng xạ. Thông tin thu được từ những lần xạ hình này phụ thuộc chủ yếu vào dược động học của các chất đánh dấu phóng xạ được sử dụng. Các chất đánh dấu phóng xạ được dùng để xạ hình thận bao gồm: ^{99m}Tc-diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA), ^{99m}Tc-mercaptoacetyl triglycine (MAG3), and ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid (DMSA), Inulin, ^{51}Cr-EDTA, Iohexol, ^{125}I-iothalamate... Những chất này sẽ nhanh chóng được hấp thụ bởi thận và sau đó được bài tiết vào hệ tiết niệu. Những hình ảnh liên tiếp được chụp từ phía sau lưng bệnh nhân trong vòng 20–30 phút ngay sau khi tiêm chất đồng vị. Tốc độ chụp 1-3 giây mỗi hình ảnh trong vòng khoảng 1 phút để đánh giá sự tưới máu (pha tưới máu), 10-15 giây mỗi hình ảnh trong vòng 4 phút để đánh giá chức năng thận (pha chức năng), và sau đó 10-30 giây mỗi hình ảnh để đánh giá hệ thống tiết niệu (pha bài tiết). Cơ chế thận hấp thụ các chất phóng xạ và hình ảnh sẽ khác nhau giữa các chất [89].

Tuy nhiên, những kỹ thuật này là xâm nhập, tốn nhiều thời gian, đắt tiền, trung tâm xét nghiệm phải chuyên sâu và đòi hỏi phải sử dụng các hợp chất theo chỉ định, chính vì những lý do này mà không thể áp dụng các phương pháp này vào thực hành thường quy. Vì vậy, đo lường chất nội sinh trong máu được đào thải qua cầu thận thường được sử dụng để ước tính GFR [18], [35], [79].

1.4.2. Ước đoán mức lọc cầu thận

Creatinine huyết thanh là dấu ấn sinh học truyền thống để đánh giá GFR trong thực hành lâm sàng. Creatinine là một acid amin trọng lượng phân tử khoảng 113 Dalton có nguồn gốc từ sự thoái giáng creatin trong cơ. Hơn 80% các phòng xét nghiệm ước đoán GFR dựa vào độ thanh thải creatinine huyết thanh. Mặc dù đã có nhiều công thức được đưa ra như Cockcroft-Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epideminology Collaboration)... và có sự chuẩn hóa về các phương pháp đo lường creatinine, tuy nhiên GFR ước đoán dựa vào creatinine vẫn còn có một số giới hạn, chưa dự đoán chính xác mức lọc thật sự của cầu thận. Ước đoán GFR dựa vào creatinine huyết thanh đôi khi có những sai biệt nhất định so với mức lọc thực của cầu thận. Sự sản xuất creatinine bị ảnh hưởng nhiều bởi chế độ ăn, khối cơ. Creatinine thay đổi theo độ tuổi, chiều cao, giới tính và chủng tộc/sắc tộc và bị ảnh hưởng bởi một số tình trạng bệnh lý kèm theo như: xơ gan, béo phì, người dinh dưỡng kém, các thuốc kháng sinh dùng kèm... Creatinine được lọc qua cầu thận (90-95%) nhưng cũng được bài tiết bởi các tế bào ống thận (5-10%). Sự bài tiết creatinine ống thận cũng không hằng định, thay đổi trên mỗi cá thể và giữa các cá thể khác nhau. Bài tiết creatinine ống thận tăng theo mức độ giảm lọc cầu thận. Vì vậy, creatinine huyết thanh không đại diện hoàn toàn cho mức lọc thực sự của cầu thận. Đặc biệt ở người cao tuổi khi mà khối cơ giảm [76], [77], [95].

Một hạn chế khác của creatinine đó là "khoảng mù creatinine", điều này có nghĩa là nồng độ creatinine vẫn còn trong giới hạn bình thường ngay cả khi khoảng 50% nephron đã bị mất chức năng. Nhiều bằng chứng đã cho thấy nồng độ cystatin C có thể tăng sớm hơn creatinine huyết thanh sau khi GFR giảm xuống. Như vậy, cystatin C không có "khoảng mù" như creatinine trong đánh giá mức lọc cầu thận, nghĩa là creatinine huyết thanh vẫn trong giới hạn bình thường mặc dù mức lọc cầu thận đã giảm xuống trong khoảng 40-70 ml/phút [102], [121].



Hình 1.4. "Khoảng mù" Creatinine huyết thanh trong đánh giá GFR

Có hơn 100 nghiên cứu so sánh giữa cystatin C và creatinine trong ước đoán GFR. Hầu hết các nghiên cứu đã chứng minh rằng nồng độ cystatin C huyết thanh liên quan chặt chẽ với GRF hơn creatinine [76], [78].

Chính vì vậy, cystatin C được xem xét có thể thay thế creatinine huyết thanh và độ thanh thải creatinine để sàng lọc và theo dõi rối loạn chức năng thận ở những đối tượng nghi ngờ hay đã có bệnh thận. Ngoài ra, nó đặc biệt hữu ích trong những trường hợp sự đo lường creatinine bị ảnh hưởng như xơ gan, béo phì, suy dinh dưỡng, hay giảm khối cơ [54], [86], [121].

Cystatin C cũng được khuyến cáo sử dụng để sàng lọc lại CKD từ các trường hợp có GFR ước đoán dựa vào creatinine từ 60-74 ml/phút/1,73 m^2 với albumin niệu âm tính. Các công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C đơn giản và chính xác hơn khi dựa vào creatinine. Sử dụng cystatin C đơn độc hay kết hợp với creatinine liên quan chặt chẽ với GFR, nguy cơ tử vong và bệnh thận giai đoạn cuối [54], [76], [95].

Hướng dẫn của KDIGO 2012 về đánh giá và quản lý CKD khuyến cáo các bác sĩ lâm sàng sử dụng creatinine như là xét nghiệm ban đầu để ước đoán GFR. Ước đoán GFR bằng cystatin C hay đo GFR là xét nghiệm cần thiết để đánh giá lại GFR chính xác hơn để đưa ra một quyết định lâm sàng [34], [71].

Bảng 1.5. So sánh các tính chất của creatinine và cystatin C huyết thanh [36]

Thông số	Creatinine	Cystatin C
Tính chất phân tử		
Trọng lượng	113 Da	13300 Da
Cấu trúc	Dẫn xuất amino acid	Protein cơ bản không glycosyl hóa
Các yếu tố sinh lý ảnh hưởng nồng độ trong máu		
Nguồn gốc	Thay đổi tùy theo khối cơ và protein trong chế độ ăn; thấp hơn ở người già, phụ nữ, người da trắng	Tạo ra bởi tất cả các tế bào có nhân; được cho là hầu như hằng định; tăng trong trạng thái cường giáp và sử dụng steroid; thấp hơn ở những người già và phụ nữ
Thải trừ bởi thận	Lọc qua thận, bài tiết bởi ống thận, thải qua nước tiểu	Lọc qua cầu thận, tái hấp thu và chuyển hóa bởi ống thận
Thải trừ ngoài thận	Có; tăng lên khi GFR giảm	Các bằng chứng ban đầu cho thấy tăng khi GFR giảm
Sử dụng trong các phương trình ước tính GFR		
Các thông số về nhân chủng học, lâm sàng có ảnh hưởng	Tuổi, giới, chủng tộc; liên quan đến khối cơ	Tuổi và giới
Xét nghiệm		
Phương pháp	So màu hoặc enzyme	Miễn dịch
Thực hành lâm sàng	Sử dụng và chuẩn hóa rộng rãi	Đang dần dần được chuẩn hóa và sử dụng rộng rãi
Tài liệu tham chiếu chuẩn hóa	SRM 967	ERM – DA471/IFCC
Xét nghiệm tham chiếu	IDMS	PENIA, PETIA, enzyme-amplified single radial immunodiffusion
ERM, European Reference Materials; IDMS, isotope-dilution mass spectrometry; IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; GFR, glomerular filtration rate; PENIA, particle-enhanced nephelometric immunoassay; PETIA, particle-enhanced turbidimetric immunoassay; SRM, standard reference material.		

Một số công thức ước đoán GFR dựa vào độ thanh thải creatinine huyết thanh thường được áp dụng như MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), CKD.EPI (Chronic kidney disease Epideminology Collaboration) [4], [33].

Công thức MDRD với 4 biến số ra đời vào năm 1999 với các dữ liệu từ 1628 bệnh nhân có CKD với GFR từ 5-90 ml/phút/1,73 m^2. Nó ước đoán GFR được hiệu chỉnh với diện tích da, chính xác hơn đo độ thanh thải creatinine từ phương pháp thu thập nước tiểu 24 giờ hoặc ước đoán bởi công thức Cockcroft-Gault [4], [132].

Công thức MDRD: GFR (mL/phút/1,73 m^2) = 175 x {(Creatinine HT (μmol/L)/88.4)$^{-1.154}$} x [tuổi (năm)]$^{-0.203}$ x (0.742 nếu nữ) x (1,212 nếu da đen).

Công thức CKD-EPI ra đời năm 2009 ước đoán GFR dựa vào creatinine huyết thanh, tuổi, giới và chủng tộc, được thực hiện trên 8254 người; chủ yếu trên chủng tộc da trắng và đen có hoặc không có bệnh thận, ĐTĐ, ghép tạng đặc với GFR từ 2-198 mL/phút/1,73 m^2, độ tuổi từ 18-98 tuổi [76]..

Bảng 1.6. GFR ước đoán theo creatinine huyết thanh bằng công thức CKD-EPI 2009 [71]

Giới	Creatinine HT (mg/dL)	Công thức
Nữ	≤ 0,7	144 x (Creatinine/0,7)$^{-0,329}$ x 0,993$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,159 nếu da đen]
	> 0,7	144 x (Creatinine/0,7)$^{-1,209}$ x 0,993$^{\text{tuổi (năm)}}$[x 1,159 nếu da đen]
Nam	≤ 0,9	144 x (Creatinine/0,9)$^{-0,411}$ x 0,993$^{\text{tuổi (năm)}}$[x 1,159 nếu da đen]
	> 0,9	144 x (Creatinine/0,9)$^{-1,209}$ x 0,993$^{\text{tuổi (năm)}}$[x 1,159 nếu da đen]

Công thức MDRD và CKD-EPI không có giá trị ở người < 18 tuổi và phụ nữ mang thai. Công thức MDRD được ra đời trước, nghiên cứu được thực hiện trên nhiều nhóm chủng tộc hơn, nhưng số người tham gia nghiên cứu lại ít hơn trong công thức CKD-EPI. Công thức CKD-EPI ước đoán GFR chính xác như công thức MDRD ở nhóm bệnh nhân GFR dưới 60 ml/phút/1,73 m^2 và chính xác hơn ở nhóm bệnh nhân GFR trên 60 ml/phút/1,73 m^2. Gần đây, NKF khuyến cáo các trung tâm xét nghiệm nên bắt đầu sử dụng công thức CKD-EPI để tính toán GFR [32], [132].

Sự phát triển sau đó của các phương pháp miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch đo độ đục thực hiện nhanh và độ chính xác cao, vì vậy cho phép sử dụng cystatin C rộng rãi hơn trong lâm sàng để ước đoán GFR. Gần đây FDA đã chấp thuận một trong các phương pháp xét nghiệm này [57].

Mức lọc cầu thận ước đoán theo cystatin C huyết thanh bằng công thức CKD-EPI 2012 [71]:

- *Nếu nồng độ Cystatin C ≤ 0,8 mmol/L:*

eGFR = 133 x $(CysC/0,8)^{-0,499}$ x $0,996^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 0,932 nếu nữ giới]

- *Nếu nồng độ Cystatin C > 0,8 mmol/L:*

eGFR = 133 x $(CysC/0,8)^{-1,328}$ x $0,996^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 0,932 nếu nữ giới]

Mặc dù có mối tương quan giữa creatinine huyết thanh với GFR, nhưng chẩn đoán chính xác và độ nhạy vẫn thấp hơn so với cystatin C. Công thức ước đoán GFR dựa vào creatinine vẫn còn là công thức đáng tin cậy, tương đối chính xác, ít tốn kém, được sử dụng rộng rãi. Các nhà lâm sàng nên nhận biết được những giới hạn, không nên đánh giá GFR với chỉ duy nhất một dấu ấn đơn lẻ hay tính toán bằng công thức và cũng không nên tin cậy hoàn toàn vào sự ước đoán GFR để đưa ra quyết định chính xác trên lâm sàng. Nếu cystatin C là một xét nghiệm đắt tiền hơn được sử dụng, thì sự lựa chọn phương pháp xác định cystatin C và điều chỉnh công thức dự đoán là cần thiết [77].

Nghiên cứu của Lesley và cộng sự (2012) thực hiện trên 5252 đối tượng tham gia từ 13 nghiên cứu khác nhau, cho thấy công thức phối hợp giữa cystatin C và creatinine huyết thanh là chính xác hơn các công thức sử dụng cystatin C hoặc creatinine huyết thanh đơn độc [76].

Mức lọc cầu thận ước đoán theo creatinine và cystatin C huyết thanh theo công thức CKD.EPI 2012 hiệu chỉnh tuổi, giới, chủng tộc:

Bảng 1.7. GFR ước đoán theo creatinine và cystatin C huyết thanh [71]

Giới	Creatinine (µmol/L)	Cystatin C (mg/L)	Công thức
Nữ	≤ 0,7	≤ 0,8	130 x (Creatinine/0,7)$^{-0,248}$ x (CysC/0,8)$^{-0,375}$ x 0,995$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
		> 0,8	130 x (Creatinine/0,7)$^{-0,248}$ x (CysC/0,8)$^{-0,711}$ x 0,995$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
	> 0,7	≤ 0,8	130 x (Creatinine/0,7)$^{-0,601}$ x (CysC/0,8)$^{-0,375}$ x 0,995$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
		> 0,8	130 x (Creatinine/0,7)$^{-0,601}$ x (CysC/0,8)$^{-0,711}$ x 0,995$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
Nam	≤ 0,9	≤ 0,8	135 x (Creatinine/0,9)$^{-0,207}$ x (CysC/0,8)$^{-0,375}$ x 0,995$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
		> 0,8	135 x (Creatinine/0,9)$^{-0,207}$ x (CysC/0,8)$^{-0,711}$ x 0,995$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
	> 0,9	≤ 0,8	135 x (Creatinine/0,9)$^{-0,601}$ x (CysC/0,8)$^{-0,375}$ x 0,995$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
		> 0,8	135 x (Creatinine/0,9)$^{-0,601}$ x (CysC/0,8)$^{-0,711}$ x 0,995$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]

1.5. VAI TRÒ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG, ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

1.5.1. Vai trò Cystatin C ở đối tượng tiền đái tháo đường

Ngoài các yếu tố dự đoán sự tiến triển của tiền ĐTĐ đến ĐTĐ đã được biết đến. Nghiên cứu The Western New York Study của Richard P. Donahue và cộng sự từ năm 2002-2004 trên 1455 người tham gia không có tiền sử ĐTĐ trước đó, có 91 đối tượng tiền ĐTĐ, 273 đối tượng tương ứng thuộc nhóm chứng không có tình trạng rối loạn glucose máu đói. Phân tích hồi quy đa biến logistic và tỷ số chênh OR (odds ratio) cho cystatin C với sự tiến triển đến tiền ĐTĐ, tác giả cho thấy rằng tăng nguy cơ gấp 3 lần tiền ĐTĐ trong số những đối tượng có ngũ phân vị cao nhất của cystatin C huyết thanh. Nồng độ cystatin C cũng tăng lên trong những đối tượng ĐTĐ, nó liên quan đến nguy cơ tổn thương thận và có thể dự đoán hoặc xuất hiện song song với tiền ĐTĐ [111].

Nghiên cứu khác của Charumathi Sabanayagam và cộng sự trên 2033 người tham gia từ nghiên cứu NHANES 1999–2002, những người không có tiền sử ĐTĐ, không béo phì, tiền ĐTĐ là 541 người, cho thấy tăng nồng độ cystatin C dự đoán được sự tiến triển đến tiền ĐTĐ ở những đối tượng đường máu bình thường, không béo phì [116]. Nghiên cứu của Sahakyan và cộng sự cũng cho kết quả tương tự [116].

Trên quần thể người châu Á, Eun Hee Sim và cộng sự (2016) nghiên cứu trên 1559 người Hàn Quốc trưởng thành, chỉ ra rằng nồng độ cystatin C cao hơn có ý nghĩa ở những đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐ so với nhóm đường máu bình thường. Tăng nồng độ cystatin C liên quan với tăng tỷ lệ ĐTĐ. Đây cũng là nghiên cứu đầu tiên mô tả mối liên quan giữa cystatin C và tần suất ĐTĐ ở người châu Á [51].

1.5.2. Vai trò của Cystatin C ở bệnh nhân đái tháo đường

Trong khi creatinine huyết thanh được sử dụng phổ biến với vai trò là một dấu ấn để đánh giá chức năng thận trong thực hành lâm sàng, nhưng lại thiếu hiệu quả trong phát hiện sớm bệnh thận mạn ở bệnh nhân ĐTĐ. Trong nghiên cứu của Temesgen Fiseha và cộng sự có đến hơn 56,5% bệnh nhân ĐTĐ mắc CKD lại có mức creatinine huyết thanh bình thường. Creatinine huyết thanh không có khả năng phát hiện sớm giảm GFR vì nồng độ creatinine chỉ tăng trên giới hạn bình thường khi suy giảm chức năng thận khoảng 50%, điều này chứng tỏ rằng GFR đã thay đổi trước khi creatinine bắt đầu bất thường [126].

Nghiên cứu khác của Mussap và cộng sự trên bệnh nhân ĐTĐT2, khi GFR giảm xuống thì nồng độ cystatin C huyết thanh gia tăng sớm một cách có ý nghĩa hơn so với creatinine, điều này cho thấy rằng cystatin C huyết thanh có thể là một dấu ấn hữu ích trong phát hiện tổn thương thận sớm ở bệnh nhân ĐTĐ. Nghiên cứu của các tác giả khác cũng đã cho rằng cystatin C là một dấu ấn tối ưu hơn creatinine ở bệnh nhân ĐTĐT2 có suy giảm chức năng thận, đặc biệt là ở những trường hợp có "khoảng mù creatinine", nghĩa là mức lọc thật sự của cầu thận đã giảm nhưng creatinin máu vẫn trong giới hạn bình thường, Cystatin C có độ nhạy cao hơn trong dự đoán GFR ở bệnh nhân ĐTĐT2 [97], [124], [126].

Nghiên cứu khác của Pucci L. và cộng sự cũng đã cho thấy kết quả tương tự như những nghiên cứu đã thực hiện, hiệu quả chẩn đoán giảm GFR < 90 ml/phút/1,73 m^2 của cystatin C (89% và 92%) tốt hơn so với creatinine và ước tính GFR từ creatinine, $p < 0,01$ [108]. Từ những kết quả này, các nghiên cứu trên đã đưa ra những bằng chứng thuyết phục là cystatin C huyết thanh là một xét nghiệm chẩn đoán chính xác hơn creatinine hoặc GFR ước đoán dựa vào creatinine để phát hiện tổn thương thận ở bệnh nhân ĐTĐ khi GFR bình thường (>90 ml/phút/ 1,73 m^2) hoặc ở giới hạn gần bình thường (> 75ml/phút/ 1,73 m^2), cũng như phát hiện suy thận ở giai đoạn sớm (< 75 ml/phút/1,73 m^2) hoặc rất sớm (< 90 ml/phút/1,73 m^2) [108].

Một tỷ lệ lớn bệnh nhân ĐTĐT2 trải qua giai đoạn tiền ĐTĐ và có thể đã suy thận, việc chẩn đoán sớm và quản lý bệnh thận mạn cũng như làm chậm tiến triển suy thận để cải thiện biến chứng là vô cùng quan trọng.

Hơn nữa, cystatin C còn là một marker (dấu ấn) nội sinh có tiềm năng được sử dụng để phát hiện sự tiến triển suy thận theo thời gian. Perkins và cộng sự nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐT2 có GFR cơ bản là 153 ml/phút/1,73 m^2, kết quả cho thấy có sự tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và GFR đo bằng độ thanh thải Iothalamate hơn hẳn ước đoán GFR dựa vào creatinine. Trong nghiên cứu này, GFR tính được từ 100/cystatin C có mối tương quan chặt chẽ với phương pháp tham thảo dựa vào Iothalamate, theo dõi trong thời gian hơn 4 năm nghiên cứu (r=0,77), trong khi đó creatinine huyết thanh và GFR ước đoán dựa vào creatinine (Cockcroft-Gault và MDRD) có mối tương quan ít chặt chẽ hơn với độ thanh lọc Iothalamate (r < 0,35). Vì vậy, tính toán chức năng thận dựa vào nồng độ cystatin C sẽ tối ưu hóa sự phát hiện sớm, theo dõi và kiểm soát suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân ĐTĐT2 [126].

Mặt khác, giới hạn của creatinine huyết thanh trong ước đoán GFR là bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoài thận. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng sự thay đổi của cystatin C theo các yếu tố ngoài thận ở bệnh nhân ĐTĐT2 là ít hơn so với creatinine. Khác với creatinine, cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân ĐTĐT2 đã được chứng minh là độc lập với các yếu tố như giới, BMI hoặc những chỉ số chuyển hóa như là nồng độ acid uric trong huyết thanh. Một số tác giả lại cho rằng cystatin C có liên quan với tuổi [92].

Theo truyền thống, biểu hiện sớm nhất của bệnh thận ĐTĐ là sự xuất hiện của lượng nhỏ albumin trong nước tiểu, hay còn gọi là microalbumin niệu, bằng chứng của tổn thương thận giai đoạn sớm. Tuy nhiên, một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân ĐTĐT2 có tổn thương thận với GFR < 60 ml/phút/1,73/m^2 mà bài xuất albumin niệu bình thường. Điều này gợi ý rằng có một dấu ấn sinh học có thể xuất hiện trước các dấu ấn truyền thống của DKD như albumin niệu và creatinine. Nó có thể được sử dụng để phát hiện bệnh thận giai đoạn sớm khi albumin niệu chưa xuất hiện [126]. Nghiên cứu gần đây của Rao GSN. và cộng sự, đã cho thấy cystatin C có liên quan với tổn thương thận dưới mức lâm sàng và có thể được xem là một dấu ấn sớm của bệnh thận ở bệnh nhân ĐTĐT2 trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân ĐTĐT2 với albumin niệu bình thường cao hơn nhóm chứng không bị ĐTĐ [110]. Nghiên cứu khác của Surendar và cộng sự cũng cho thấy rằng nồng độ cystatin C tăng dần có ý nghĩa từ nhóm bệnh nhân glucose máu bình thường đến nhóm rối loạn dung nạp glucose và nhóm ĐTĐ với albumin niệu bình thường, chứng tỏ rằng cystatin C có thể phát hiện sớm tổn thương thận trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu [124]. Một nghiên cứu khác của Singla và cộng sự, cũng cho rằng cystatin C là một công cụ hữu ích và là phương pháp thực hành để đánh giá tổn thương thận ở bệnh

ĐTĐT2 trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu vi lượng, bệnh cầu thận giai đoạn sớm, v.v… Các nghiên cứu trên cũng đều cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh tăng dần theo mức độ bài xuất albumin niệu và gợi ý rằng cystatin C huyết thanh là một công cụ có giá trị để đánh giá giảm GFR độc lập hay kết hợp với tỷ số ACR để tối ưu hóa xác định sớm tổn thương thận ở bệnh nhân ĐTĐT2 [121], [126].

Một khía cạnh khác, Uslu và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu với mục đích liệu cystatin C huyết thanh và sự hoạt động của một số men ống thận có thể được sử dụng như là một dấu ấn để sàng lọc rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân ĐTĐ hay không. Nồng độ cystatin C gia tăng trong nhóm albumin niệu bình thường lẫn nhóm albumin niệu vi lượng khi so với nhóm chứng. Biểu đồ đường cong ROC của kết quả nghiên cứu này cho thấy nồng độ cystatin C có độ nhạy cao hơn so với creatinine và đạt được tiêu chuẩn để phát hiện rối loạn tại cầu thận và ống thận và được xem như là một dấu ấn sàng lọc sớm bệnh thận ĐTĐ [126].

Suzuki và cộng sự nghiên cứu về hiệu quả của cystatin C HT như là một dấu ấn sinh học sớm của DKD và CKD ở người Nhật mắc ĐTĐT2. Kết quả nồng độ cystatin C tăng với tỷ lệ 28%; 54,8% và 80% tương ứng ở các nhóm có albumin niệu bình thường, vi lượng, và đại lượng, khi so sánh với tăng creatinine ở các nhóm tương tự là 5,7%; 19% và 40%. Điều này một lần nữa cho thấy rằng cystatin C là một dấu ấn tốt hơn trong đánh giá tổn thương thận giai đoạn sớm so với creatinine. Phân tích đường cong ROC trong nghiên cứu này cũng chứng minh khả năng vượt trội của cystatin C so với creatinine trong phát hiện tất cả các giai đoạn của CKD ở nhóm albumin niệu bình thường, vi lượng và đại lượng. Ví dụ, độ nhạy và độ đặc hiệu của cystatin C trong phát hiện CKD giai đoạn 2, nhóm albumin niệu bình thường: 71,1% và 77,3%; nhóm albumin niệu vi lượng và albumin niệu đại lượng lần lượt là 78,7% và 83%; cao hơn so với creatinine, nhóm albumin niệu bình thường 50,5% và 48,9%, nhóm albumin niệu vi lượng và albumin niệu đại lượng lần lượt là 56,0% và 54,5%) [125].

Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh có thể dự đoán giai đoạn sớm của DKD ngay cả khi albumin niệu chưa xuất hiện. cystatin C huyết thanh tương quan chặt chẽ với GFR hơn so với creatinine.

1.6. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐỀ TÀI

1.6.1. Các nghiên cứu trong nước

Trong nước cũng đã có một vài nghiên cứu về nồng độ cystatin C huyết thanh trong đánh giá GFR ở người bình thường, bệnh nhân ĐTĐ:

- Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lệ (2007) về mức lọc cầu thận bằng phương pháp đo độ thanh lọc creatinine 24 giờ và cystatin C huyết thanh ở người bình thường và ĐTĐ có tổn thương thận, kết quả nghiên cứu cho thấy cystatin C tương quan với độ thanh thải creatinine 24 giờ, phát hiện sớm suy giảm chức năng thận sớm hơn creatinine [11].

- Trần Thái Thanh Tâm và cộng sự (2017), nghiên cứu về mức lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân ghép thận, cystatin C tương quan nghịch với GFR và có độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn trong chẩn đoán giảm GFR ở bệnh nhân sau ghép thận so với creatinine [20].

- Nghiên cứu của Phạm Quốc Toản và cộng sự (2015) về nồng độ cystatin C huyết thanh và nước tiểu ở bệnh nhân ĐTĐT2 có tổn thương thận, kết quả của nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa cystatin C huyết thanh, nước tiểu với các mức độ tổn thương thận [24]…

1.6.2. Các nghiên cứu ngoài nước

- Lesley A. Steven và cộng sự (2008), cho thấy ước đoán mức lọc cầu thận ở bệnh thận mạn bằng cystatin C đơn độc hoặc phối hợp creatinine huyết thanh cho kết quả chính xác hơn khi chỉ dựa vào creatinine [78].

- Richard P. Donahue và cộng sự (2007), đã chứng minh mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và sự tiến triển đến tiền ĐTĐ, ĐTĐ [111].

- Eun Hee Sim và cộng sự (2016), nghiên cứu cho thấy rằng nồng độ cystatin C HT tăng dần từ người bình thường đến tiền ĐTĐ và ĐTĐT2 [51].

- Nghiên cứu của Michele Mussap và cộng sự trên các bệnh nhân ĐTĐT2 (2002), cho thấy Cystatin C có độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn creatinine trong chẩn đoán giảm mức lọc cầu thận < 75 ml/phút/1,73 m^2 [97].

- Nghiên cứu khác của Suzuki và cộng sự ở bệnh nhân ĐTĐT2 (2012), cystatin C có độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn creatinine trong chẩn đoán bệnh thận mạn ở tất cả các giai đoạn và các mức độ bài xuất albumin niệu khác nhau [125].

- Yun Kyung Jeon và cộng sự (2011), nghiên cứu cho thấy cystatin C huyết thanh phát hiện sớm rối loạn chức năng thận giai đoạn sớm ở bệnh nhân ĐTĐ. Cystatin C có độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn creatinine trong chẩn đoán giảm GFR tại các điểm cắt 90 ml/phút/1,73 m^2 và 60 ml/phút/1,73 m^2 [142]…

Hiện tại, theo tìm hiểu của chúng tôi chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam về nồng độ cystatin C ở đối tượng tiền ĐTĐ và rất ít trên thế giới.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 338 đối tượng được chia thành 3 nhóm: nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐ típ 2, nhóm chứng là những người có glucose máu và mức lọc cầu thận ước đoán ≥ 90 ml/phút/1,73 m^2.

2.1.1. Nhóm chứng (nhóm tham chiếu)

Gồm 115 đối tượng thỏa mãn tất cả các tiêu chí sau:

- Không có các tình trạng rối loạn glucose máu: glucose huyết tương đói < 5,6 mmol/l và HbA1c < 5,7%.
- Mức lọc cầu thận ước đoán theo công thức CKD.EPI 2012 Creatinine-Cystatin C ≥ 90 ml/phút/1,73 m^2 [71].
- Độ tuổi và tỷ lệ giới tính tương đồng với nhóm nghiên cứu.
- Hiện tại không mắc các bệnh lý trong giai đoạn cấp tính.
- Không có tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh [102]:
  - o Cường giáp, suy giáp.
  - o Đang điều trị corticoid.
- Hiện không điều trị các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ creatinine máu: cimetidine, ranitidine, trimethoprim,…
- Tự nguyện tham gia vào chương trình nghiên cứu.

2.1.2. Nhóm tiền đái tháo đường

- Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Gồm 86 đối tượng tự nguyện tham gia nghiên cứu, được chẩn đoán tiền đái tháo đường theo tiêu chuẩn Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2012, Hội Nội Tiết-Đái tháo đường Việt Nam đồng thuận các tiêu chuẩn này [8], [29]:

Chẩn đoán tiền đái tháo đường khi thỏa mãn 1 trong 2 tiêu chuẩn sau:

- Glucose huyết tương đói: 100 mg/dl (5,6 mmo/l) - 125 mg/dl (6,9 mmol/l), hoặc
- HbA1c từ 5,7% - 6,4 %.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Loại trừ ra khỏi nghiên cứu khi có 1 trong các tình trạng sau:

- Đang sử dụng các thuốc làm tăng glucose máu như: corticoid, thiazid, ức chế bê-ta, theophylline, thuốc ngừa thai, androgen...

- Có tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh:

  - Cường giáp, suy giáp.
  - Đang điều trị corticoid.

- Có tiền sử bệnh lý cầu thận trước đó.

- Có tổn thương thận thực thể (u thận, đa nang thận), tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc chỉ có một thận trên hình ảnh siêu âm.

- Đang mắc các bệnh lý giai đoạn cấp tính.

- Đang điều trị các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ creatinine máu: cimetidine, ranitidine, trimethoprim,…

- Có các yếu tố ảnh hưởng đến albumin niệu: nhiễm trùng đường tiểu, tiểu máu, hành kinh,…

2.1.3. Nhóm đái tháo đường típ 2

➢ **Tiêu chuẩn chọn bệnh:**

Gồm 137 bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu, đang điều trị hoặc mới được chẩn đoán đái tháo đường típ 2 theo tiêu chuẩn Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2012, Hội Nội Tiết-Đái tháo đường Việt Nam đồng thuận các tiêu chuẩn này [8], [29]:

Chẩn đoán đái tháo đường khi thỏa mãn 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:

- Glucose huyết tương đói ≥ 126 mg/dl (7mmol/l), bệnh nhân nhịn ăn trước đó ít nhất 8 giờ, hoặc

- HbA1c ≥ 6,5%, hoặc

- Glucose huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmo/L) và có triệu chứng kinh điển của tăng glucose máu hoặc có cơn tăng glucose máu cấp.

Nếu không có triệu chứng kinh điển của tăng glucose máu (tiểu nhiều, uống nhiều, sụt cân không rõ nguyên nhân) hoặc cơn tăng glucose máu cấp, các xét nghiệm nên được lập lại để xác định chẩn đoán.

➢ **Chẩn đoán đái tháo đường típ 2:**

Theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới (WHO), Bộ Y tế Việt Nam đồng thuận tiêu chuẩn này, dựa vào các đặc điểm sau [1]:

- Khởi phát thường kín đáo, các triệu chứng thường không rõ ràng.
- Tuổi khởi phát thường trên 40 tuổi.
- Thể trạng thường béo phì, có tiền sử gia đình, liên quan hội chứng buồng trứng đa nang.
- Tiết insulin bình thường hoặc giảm.
- Điều trị có thể bằng thay đổi lối sống, thuốc viên hạ đường máu hoặc insulin.
- Thường ít khi có nhiễm toan ceton.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Loại trừ ra khỏi nghiên cứu khi có 1 trong các tình trạng sau:

- Có tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh:
    - o Cường giáp, suy giáp.
    - o Đang điều trị corticoid.
- Có tiền sử bệnh lý cầu thận trước khi chẩn đoán đái tháo đường.
- Tổn thương thực thể thận (u thận, đa nang thận), tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc chỉ có một thận trên hình ảnh siêu âm.
- Đang mắc các bệnh lý giai đoạn cấp tính.
- Đang điều trị các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ creatinine máu: cimetidine, ranitidine, trimethoprim,…
- Có các yếu tố ảnh hưởng đến albumin niệu: nhiễm trùng đường tiểu, tiểu máu, hành kinh,…
- Đái tháo đường típ 1, đái tháo đường thai kỳ.
- Bệnh thận ĐTĐ giai đoạn cuối đang lọc máu.

2.1.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Nội Thận-Nội Tiết và phòng khám, Bệnh viện Đà Nẵng từ tháng 1 năm 2013 đến tháng 1 năm 2018.
- Các xét nghiệm liên quan nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Đà Nẵng.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả, cắt ngang, đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Chọn mẫu thuận tiện.
- Công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu cho một trị số trung bình:

$$n = Z^2_{1-\propto/2} \cdot \frac{\sigma\, 2}{d^2}$$

Trong đó:

- n: là cỡ mẫu nhỏ nhất hợp lý.
- α: mức ý nghĩa thống kê (0,05).
- $Z_{1-\alpha/2}$: giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị được chọn. Với mức ý nghĩa α = 0,05, giá trị $Z_{1-\alpha/2}$ tương ứng là 1,96.
- σ: độ lệch chuẩn (Standard Deviation)
- Trong nghiên cứu của chúng tôi xác định cỡ mẫu theo nghiên cứu của Eun Hee Sim và cộng sự trên 1559 người Hàn Quốc, đây là cộng đồng có những đặc điểm nhân trắc và văn hóa gần giống với người Việt Nam. Công thức tính cỡ mẫu dựa vào giá trị trung bình của nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm glucose máu bình thường là 0,88±0,13 mg/L, tiền ĐTĐ là 0,91±0,14 mg/L, ĐTĐT2 là 0,91±0,17 mg/L [51].
- d: sai số mong muốn, trong nghiên cứu này chúng tôi chọn d = 0,03.

Từ công thức trên tính ra cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm chứng n_1 = 73; tiền ĐTĐ n_2= 84; nhóm ĐTĐT2 là n_3=124 bệnh nhân.

Tuy nhiên trên thực tế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 338 đối tượng bao gồm 86 đối tượng tiền ĐTĐ; 137 bệnh nhân ĐTĐT2; nhóm chứng là 115 người có glucose máu và mức lọc cầu thận bình thường.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Thước dây đo vòng bụng. Cân bàn hiệu Tanita Việt Nam để đo chiều cao, cân nặng. Máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALPK2 Nhật Bản.
- Máy làm các xét nghiệm sinh hóa Cobas 8000, Roche-Hitachi (Đức).
- Xạ hình thận bằng hệ thống máy SPECT/CT INFINIA HAWKEYE 4 của hãng GE Healthcare, USA.

2.2.4. Sơ đồ nghiên cứu

Các đối tượng đến khám sức khỏe hoặc đang điều trị tại Bệnh viện Đà Nẵng được giải thích về nội dung nghiên cứu, xem xét các tiêu chuẩn loại trừ và được làm các xét nghiệm cận lâm sàng thuộc phạm vi nghiên cứu:

- Khai thác tiền sử các bệnh lý trước đây, sử dụng các thuốc làm ảnh hưởng đến nồng độ glucose máu, các tình trạng ảnh hưởng đến albumin niệu, creatinine huyết thanh, cystatin C huyết thanh (bệnh lý tuyến giáp, đang điều corticoid) để xem xét các tiêu chuẩn loại trừ.

- Ghi nhận tuổi (năm), giới (nam, nữ), đo cân nặng (kg), chiều cao (m), vòng bụng (cm), thời gian phát hiện bệnh đái tháo đường (năm), đo huyết áp (mmHg), chỉ số khối cơ thể (BMI kg/m^2).

- Các xét nghiệm loại trừ:

  ✓ Công thức máu, nước tiểu 10 thông số: loại trừ nhiễm trùng, tiểu máu.

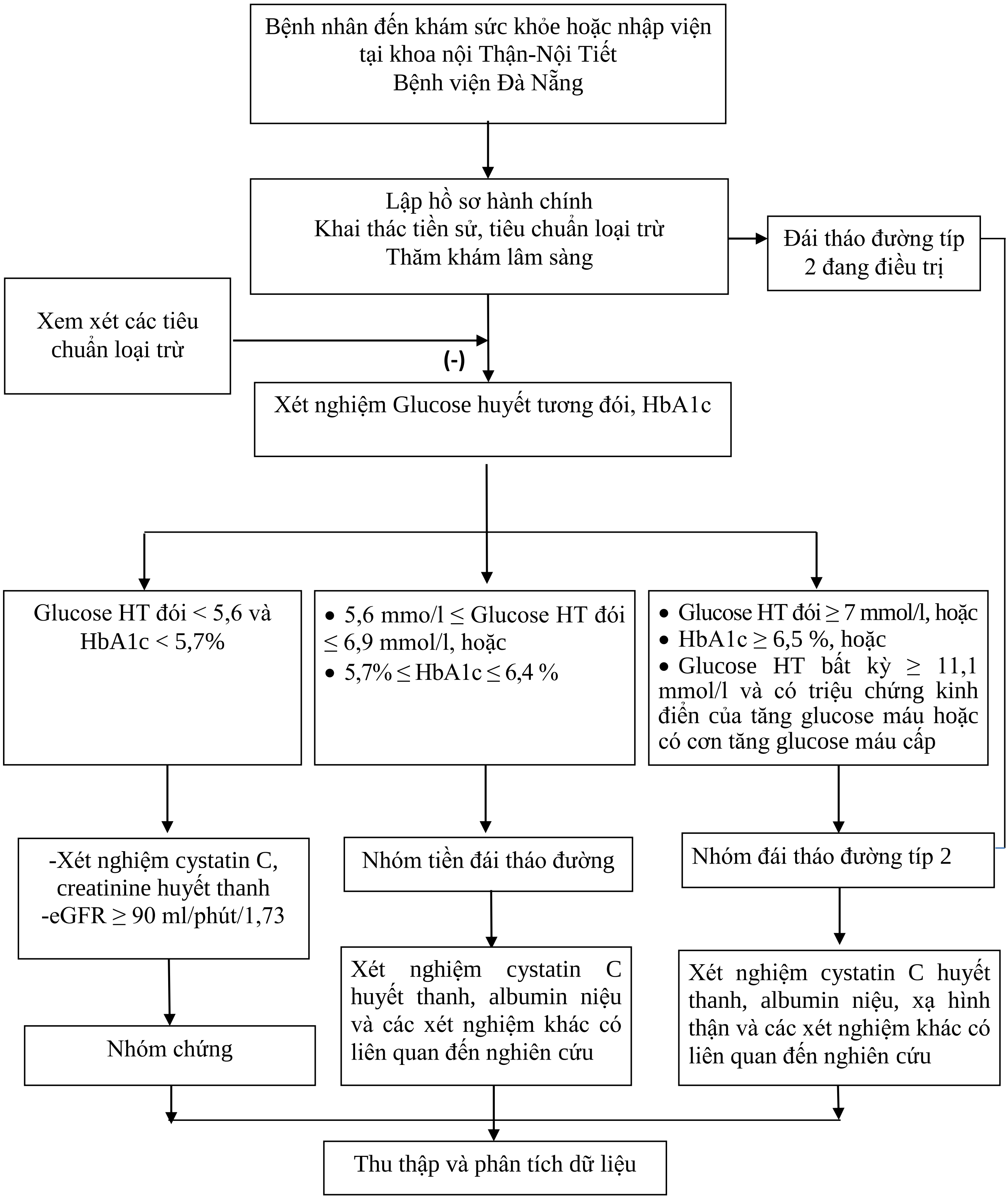
  ✓ FT4, TSH: đánh giá chức năng tuyến giáp.

  ✓ Siêu âm bụng: phát hiện tổn thương thực thể thận (thận đa nang, u thận, một thận, tắc nghẽn đường tiết niệu)

- Các xét nghiệm là các biến số liên quan đến nghiên cứu:

Glucose huyết tương, HbA1c, bilan lipid, creatinine huyết thanh và nước tiểu, albumin niệu, cystatin C huyết thanh và xạ hình thận cho nhóm ĐTĐT2.

Các xét nghiệm được tiến hành vào buổi sáng, sau khi các bệnh lý cấp tính đã ổn định.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.2.5. Các biến số nghiên cứu

2.2.5.1. Giới tính

Xác định tỷ lệ phân bố theo giới tính (nam, nữ).

2.2.5.2. Tuổi

Dựa vào năm dương lịch.

Tuổi = Năm tham gia nghiên cứu - năm sinh.

Các đối tượng nghiên cứu được chia thành 3 nhóm tuổi: < 50; 50-60; ≥ 60 tuổi (nồng độ cystatin C huyết thanh ổn định cho đến 50 tuổi).

2.2.5.3. Các khoảng thời gian phát hiện bệnh đái tháo đường

Các khoảng thời gian phát hiện bệnh đái tháo đường (năm), chỉ áp dụng cho nhóm ĐTĐT2.

Chúng tôi chia thời gian phát hiện bệnh ĐTĐT2 theo các nhóm: < 5 năm, 5−10 năm, ≥ 10 năm.

2.2.5.4. Chỉ số vòng bụng

Đo chỉ số vòng bụng để đánh giá tình trạng béo phì dạng nam.

Bệnh nhân đứng thẳng, 2 chân dạng 10 cm, thở đều, dùng thước dây (đơn vị đo cm) đo vòng bụng ở cuối kỳ thở ra, thước dây song song với sàn nhà. Vòng bụng đo ngang qua trung điểm giữa xương sườn cuối và bờ trên mào chậu. Sai số không quá 0,5 cm [7].

Đánh giá kết quả:

Chẩn đoán béo phì dạng nam (BPDN) dựa vào chỉ số vòng bụng cho người châu Á theo IDF 2008: nam ≥ 90 cm; nữ ≥ 80 cm [7], [133].

2.2.5.5. Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Tính chỉ số BMI để đánh giá tình trạng thừa cân, béo phì.

Sử dụng bàn cân hiệu Tanita để đo chiều cao và cân nặng.

Bệnh nhân đứng thẳng, mắt nhìn về phía trước, hai gót chân chụm lại hình chữ V. Không đi dép, không đội mũ, mặc áo quần mỏng.

Đo cân nặng đơn vị biểu thị bằng kg.

Đo chiều cao đơn vị biểu thị bằng m.

Chỉ số khối cơ thể (BMI) = cân nặng (kg)/chiều cao^2 (m^2).

Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì cho người châu Á [3], [7]:

Bảng 2.1. Phân độ béo phì theo BMI cho người châu Á

Phân độ	**BMI (kg/m^2)**
Gầy	< 18,5
Bình thường	18,5 – 22,9
Thừa cân	23 – 24,9
Béo phì độ 1	25 – 29,9
Béo phì độ 2	≥ 30

Chúng tôi chia các đối tượng nghiên cứu thành 2 nhóm:

- Không tăng cân: BMI < 23 kg/m^2

- Tăng cân (thừa cân, béo phì): BMI ≥ 23 kg/m^2

2.2.5.6. Huyết áp động mạch

Dùng chỉ số huyết áp để phân nhóm các đối tượng nghiên cứu thành 2 nhóm tăng huyết áp và nhóm không tăng huyết áp.

Đo huyết áp theo hướng dẫn của hội Tim Mạch học Việt Nam. Bệnh nhân được ngồi nghỉ 5-10 phút trước đo. Đo ở tư thế ngồi tay ngang mặt bàn, đo tối thiểu 2 lần, mỗi lần cách nhau 2 phút, lấy trị số trung bình của 2 lần đo.

Huyết áp được đo bằng máy đo đồng hồ hiệu ALPK2 Nhật Bản có băng quấn tay đạt tiêu chuẩn, đặt ngang mức tim ở tư thế ngồi, mép dưới băng quấn trên nếp khuỷu 3 cm, kết hợp với ống nghe đặt ở vị trí động mạch cánh tay.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp cho người bình thường và bệnh nhân đái tháo đường theo ADA, Hội Nội tiết- ĐTĐ Việt Nam:

Chẩn đoán tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu (HATT) ≥ 140 mmHg và hoặc huyết áp tâm trương (HATTr) ≥ 90 mmHg, hoặc bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp [8], [30].

2.2.5.7. Glucose huyết tương đói

- Cách lấy mẫu: bệnh nhân được nhịn đói qua đêm ít nhất 8 giờ, lấy khoảng 2 ml máu tĩnh mạch vào buổi sáng, cho vào ống có chất chống đông là NaF/Na_2-Oxalate, vận chuyển đến khoa Sinh hóa ly tâm tách huyết tương.

- Nguyên lý xét nghiệm:

Glucose máu được định lượng theo phương pháp động học có sự tham gia của enzym hexokinase:

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{HK} \text{G6P} + \text{ADP}$$

$$\text{G6P} + \text{NADP}^+ \xrightarrow{G6PDH} \text{Gluconate-6-P} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

Đo tốc độ tăng mật độ quang của NADPH ở bước sóng 340 nm.

- Đơn vị tính mmol/L.

- Giá trị chẩn đoán dựa vào glucose huyết tương đói theo ADA, Hội Nội tiết – Đái tháo đường Việt Nam [8], [29]:

- ✓ Glucose huyết tương bình thường: < 5,6 mmol/L (100 mg/dL) (nhóm chứng).
- ✓ Rối loạn glucose huyết tương đói (tiền đái tháo đường): 5,6 – 6,9 mmol/L (100 – 125 mg/dL).
- ✓ Đái tháo đường: ≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL).

2.2.5.8. HbA1c

- Lấy 2 ml máu tĩnh mạch vào buổi sáng, cho vào ống có chất chống đông là EDTA. Máu không vỡ hồng cầu. Bệnh phẩm ổn định trong 3 ngày ở nhiệt độ 15-25 ^oC.

- HbA1c là loại huyết sắc tố đã được glycosyl hóa tạo thành dẫn xuất phosphoryl của glucose lên gốc valin của đầu N tận cùng của chuỗi β của huyết sắc tố A. Định lượng HbA1c là tính phần trăm lượng glycohemoglobin trong hemoglobin toàn phần bằng phương pháp sắc ký hóa lỏng.

- Đơn vị tính %.

- Giá trị chẩn đoán dựa vào HbA1c theo ADA, Hội Nội tiết – Đái tháo đường Việt Nam [8], [29]:

- ✓ HbA1c < 5,7%: bình thường.
- ✓ HbA1c 5,7 – 6,4%: tiền đái tháo đường.
- ✓ HbA1c ≥ 6,5 %: đái tháo đường.

- Mục tiêu chung kiểm soát glucose máu theo Hội Nội Tiết-Đái tháo đường Việt Nam, ADA: HbA1c < 7% (chỉ áp dụng cho nhóm ĐTĐT2) [8], [30].

2.2.5.9. Bilian lipid máu

- Lấy máu tĩnh mạch buổi sáng lúc đói, nhịn ăn ít nhất 8 giờ

- Đo lường cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol bằng phương pháp phản ứng men.

- Chẩn đoán rối loạn lipid máu khi có một hoặc nhiều rối loạn sau [7]:

Cholesterol > 5,2 mmol/l (200 mg/dL).

Triglyceride > 1,7 mmol/l (150 mg/dL).

HDL-cholesterol < 1,03 mmol/L (40 mg/dL)

LDL- cholesterol > 2,58 mmol/L (100 mg/dL)

2.2.5.10. Creatinine huyết thanh

- Chỉ số creatinine huyết thanh dùng để ước tính mức lọc cầu thận theo các công thức ước đoán, chỉ số để so sánh với cystatin C huyết thanh.

- Lấy 2 ml máu tĩnh mạch vào ống có chất chống đông là Heparin Lithium. Máu không vỡ hồng cầu.

- Sau khi lấy máu, đem ly tâm tách lấy huyết thanh.

- Nguyên lý xét nghiệm:

Phương so màu: Creatinine tạo nên một phức hợp màu vàng cam với acid picric trong môi trường kiềm

Creatinine + acid picric $\xrightarrow{\text{Alkaline pH}}$ phức hợp Creatinine picrate màu vàng cam

- Hóa chất xét nghiệm:

R1 Potassium hydroxide: 90mmol/L

Phosphate: 135 mmol/L

pH: ≥ 13.5, chất bảo quản và chất ổn định

R2/R3 Picric acid: 38mmol/L, pH 6.5

- Đơn vị: µmol/L.

- Chẩn đoán tăng nồng độ creatinine huyết thanh:

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ creatinine huyết thanh của nhóm tham chiếu là 62,43±10,81 µmol/L.

Chẩn đoán tăng nồng độ creatinine huyết thanh khi $\overline{X}$ của mẫu nghiên cứu $\geq \overline{X}$ + 2 SD của nhóm chứng, $\overline{X} \geq 62,43 + 2 \times 10,81 = 84,05$ µmol/L.

2.2.5.11. Tỷ số Albumin/Creatinine niệu (ACR)

Tỷ số ACR để tính mức độ bài xuất albumin niệu.

Định lượng nồng độ albumin, creatinine niệu trong cùng 1 mẫu nước tiểu vào buổi sáng.

- Xét nghiệm creatinine niệu:

- Lấy 2 ml nước tiểu giữa dòng vào buổi sáng sau khi ngủ dậy, cho ống nhựa không có chất bảo quản, pha loãng 100 lần.

- Nguyên lý và hóa chất xét nghiệm giống như làm creatinine huyết thanh.

- Đơn vị: μmol/L.

- Xét nghiệm microalbumin niệu:

- Nguyên lý: microalbumin niệu chính là lượng nhỏ albumin được bài tiết trong nước tiểu.

Xét nghiệm microalbumin niệu dựa trên nguyên lý phản ứng miễn dịch đo độ đục. Albumin niệu sẽ phản ứng đặc hiệu với kháng thể kháng albumin người trưởng thành tạo thành phức hợp không hòa tan. Độ hấp thụ của những phức hợp này tỷ lệ thuận với nồng độ albumin trong mẫu.

- Mẫu nước tiểu xét nghiệm lấy cùng thời điểm với mẫu xét nghiệm creatinine niệu, lấy 2 ml cho vào ống nhựa không có chất bảo quản.

- Hóa chất: kháng thể kháng albumin.

- Đơn vị: mg/L.

- Tính tỷ số ACR**:** sự bài xuất albumin niệu được tính dựa vào tỷ số ACR (tỷ số Albumin/Creatinine niệu; đơn vị mg/mmol).

- Chẩn đoán mức độ bài xuất albumin niệu:

Chẩn đoán albumin niệu theo tiêu chuẩn của Hội Thận học quốc tế KDIGO (2012) [71].

Bảng 2.2. Chẩn đoán mức độ bài xuất Albumin niệu [71]

Mức độ albumin niệu	**Tỷ số Albumin/Creatinine niệu ACR**		**Mức độ albumin niệu**
	mg/g	**mg/mmol**	
A1	< 30	**< 3**	Bình thường hay tăng nhẹ
A2	30 - 300	**3 - 30**	Tăng mức độ vừa
A3	> 300	**> 30**	Tăng mức độ nặng

Chẩn đoán mức độ bài xuất Albumin niệu:

- A1 (bình thường hoặc tăng nhẹ): ACR < 3 mg/mmol.
- A2 (tăng mức độ vừa): 3 ≤ ACR ≤ 30 mg/mmol.

- A3 (tăng mức độ nặng): ACR > 30 mg/mmol.
- Albumin niệu (+) khi ACR ≥ 3 mg/mmol (ACR ≥ A2).

2.2.5.12. Cystatin C huyết thanh

- Mục đích sử dụng:

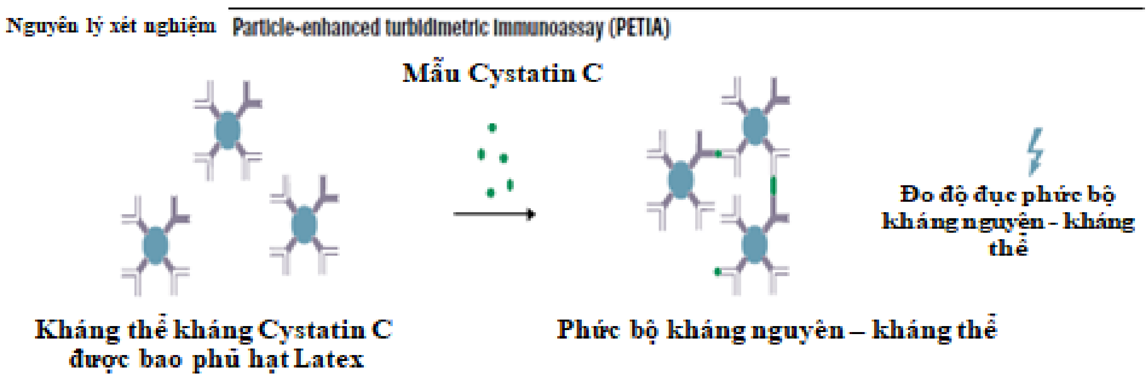
Xét nghiệm miễn dịch Gentian cystatin C là một thử nghiệm để xác định số lượng cystatin C huyết thanh. Sự đo lường cystatin C được sử dụng để ước đoán GFR, chẩn đoán bệnh thận mạn.

- Nguyên lý xét nghiệm [114]:

Xét nghiệm cystatin C huyết thanh là xét nghiệm miễn dịch đo độ đục vi hạt tăng cường (PETIA: Particle-enhanced turbidimetric immunoassay).

Hạt Latex tăng cường được bọc kháng thể kháng cystatin C trong thuốc thử được kết dính với mẫu cystatin C huyết thanh. Cystatin C ngưng kết với các hạt latex phủ kháng thể kháng cystatin C. Trong suốt pha ủ, phức bộ kháng thể-kháng nguyên được tạo thành.

Mức độ của độ đục tạo được bởi sự ngưng kết các phức hợp này xác định bằng phương pháp đo độ đục ở bước sóng 540 nm.



Hình 2.1. Nguyên lý xét nghiệm cystatin C [114]

- Thuốc thử:

Mẫu miễn dịch Gentian-cystatin C Immunoparticles, lọ 10 mL, REF1014

Chất đệm xét nghiệm-Gentian cystatin C Assay Buffer, lọ 100 mL, REF1007.

Gentian cystatin C Calibrator, lọ 1 mL, REF1012

Gentian cystatin C Control Kit, 2 lọ 1 mL, REF1019

Nước muối để pha loãng.

Chất đệm xét nghiệm (R1): chất đệm xét nghiệm Gentian cystatin C là chất đệm phản ứng R1, có sẵn để sử dụng.

Mẫu miễn dịch (R3): mẫu miễn dịch Gentian cystatin C có sẵn để sử dụng.

Tất cả thuốc thử ổn định tại nhiệt độ bảo quản 2-8ºC cho đến khi hết hạn sử dụng khi trên nhãn.

- Cách lấy mẫu xét nghiệm:

Lấy 2 ml máu tĩnh mạch vào ống không có chất chống đông. Máu không vỡ hồng cầu. Bệnh phẩm ổn định 3 ngày ở 2-8 ºC. Sau khi lấy máu, đem ly tâm tách lấy huyết thanh.

Để tránh hiện tượng bay hơi, bệnh phẩm, chất chuẩn, chất kiểm tra chất lượng được phân tích trong vòng 2 giờ.

- Khoảng đo lường:

Khoảng đo lường nồng độ cystatin C bởi xét nghiệm miễn dịch Gentian cystatin C trên hệ thống máy phân tích Modular P (Roche) là 0,37-8,4 mg/L.

- Chẩn đoán tăng nồng độ cystatin C huyết thanh:

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ cystatin C huyết thanh của nhóm chứng là 0,84±0,09 mg/L.

Chẩn đoán tăng nồng độ cystatin C huyết thanh khi $\overline{X}$ của mẫu nghiên cứu $\geq \overline{X}$ + 2 SD của nhóm chứng, $\overline{X} \geq 0{,}84 + 2 \text{ x } 0{,}09 = 1{,}02$ mg/L.

2.2.5.13. Xạ hình thận

Xạ hình thận được thực hiện tại khoa Y học hạt nhân, bệnh viện Đà Nẵng trên hệ thống máy SPECT/CT INFINIA HAWKEYE 4 của hãng GE Healthcare, USA. Dùng để đo lường mức lọc cầu thận ở nhóm ĐTĐT2.

- Nguyên lý xét nghiệm:

Dùng các hoạt chất mà đường bài xuất duy nhất ra khỏi cơ thể là qua thận, đánh dấu đồng vị phóng xạ rồi tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân. Ghi lại hình ảnh động học và đồ thị hoạt độ phóng xạ, thời gian của từng thận, phân tích định tính và định lượng, qua đó sẽ đánh giá được chức năng của từng thận và 2 thận [10].

- Thuốc phóng xạ:

^{99m}Tc-DTPA (Technetium-Diethylene-Triamine-Pentaacetic Acid).

Liều dùng cho người lớn là 3-5 mCi, tiêm tĩnh mạch.

- Các bước tiến hành:

Thăm khám lâm sàng, đo cân nặng, chiều cao, huyết áp.

Cho bệnh nhân uống nước khoảng 0,5 L trong vòng 30 phút trước khi xạ hình.

Đo số xung của syringe trước và sau khi tiêm thuốc phóng xạ trong thời gian một phút cách bề mặt detector 20-30 cm.

Bệnh nhân nằm ngửa, detector đặt sau lưng bệnh nhân. Thận và bàng quang nằm trong vùng trường nhìn của detector.

Ghi hình được tiến hành ngay sau khi tiêm thuốc phóng xạ tĩnh mạch cho bệnh nhân. Thu thập thông tin dòng máu đến thận (pha tưới máu: 6 giây/hình ghi trong 1 phút), tiếp sau đó ghi những hình động (pha động học: 60 giây/hình ghi trong 20 phút).

Xử lý hình ảnh: tạo thận đồ đồng vị (đồ thị hoạt độ phóng xạ theo thời gian), chọn các hình ảnh thận có số điểm cao nhất để xử lý.

- Đánh giá kết quả:

Hình ảnh xạ hình thận bình thường gồm 3 pha [10]:

- Pha mạch (0-30 giây): đồ thị thận lên nhanh với độ nghiêng gần như thẳng đứng tương ứng với luồng máu đưa chất phóng xạ vào.

- Pha tiết (3-5 phút): đồ thị tiếp tục đi lên nhưng chậm hơn pha mạch và đạt đỉnh điểm (Tmax), tương ứng với sự tích lũy chất phóng xạ trong thận do lọc ở cầu thận và tiết ở ống thận.

- Pha bài xuất: đồ thị bắt xuống nhanh trong 3-4 phút đầu, sau đó xuống chậm dần, tương ứng với nước tiểu mang chất phóng xạ rời khỏi thận theo niệu quản xuống bàng quang.

- Phân tích kết quả:

Phân tích vị trí, hình dạng, kích thước và những biểu hiện bất thường về hình thái thận.

Phân tích giá trị của mức lọc cầu thận đối với Tc99m-DTPA

Phân tích các pha của đồ thị.

Đo mức lọc cầu thận trung bình.

Đo mức lọc cầu thận của từng thận.

Mức tập trung phóng xạ của mỗi thận.

Mức lọc cầu thận đo bằng xạ hình thận với hoạt chất Tc99m-DTPA được tính theo công thức có sẵn trong phần mềm của máy.

- Giá trị sử dụng xạ hình thận trong nghiên cứu:

Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ sử dụng giá trị của chỉ số mức lọc cầu thận của tổng 2 thận đối với hoạt chất Tc99m-DTPA.

Dựa vào mức lọc cầu thận đo được bằng xạ hình thận để phân độ giai đoạn CKD theo các giai đoạn của KDIGO 2012.

2.2.5.14. Các công thức ước đoán mức lọc cầu thận

Có nhiều công thức để ước đoán mức lọc cầu thận ở người trưởng thành, nhưng trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ sử dụng các công thức CKD.EPI dựa vào cystatin C, creatinine được Hội Thận học quốc tế KDIGO và KDOQI/NKF Hoa Kỳ khuyến cáo.

Công thức CKD.EPI 2009 ước đoán mức lọc cầu thận dựa vào creatinine huyết thanh (CKD.EPI 2009-creatinine)

Bảng 2.3. Công thức CKD.EPI 2009-creatinine [71]

Giới	Creatinine HT (mg/dL)	Công thức
Nữ	≤ 0,7	141 x (Creatinine/0,7)$^{-0,329}$ x 0,993$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,159 nếu da đen]
	> 0,7	141 x (Creatinine/0,7)$^{-1,209}$ x 0,993$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,159 nếu da đen]
Nam	≤ 0,9	141 x (Creatinine/0,9)$^{-0,411}$ x 0,993$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,159 nếu da đen]
	> 0,9	141 x (Creatinine/0,9)$^{-1,209}$ x 0,993$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,159 nếu da đen]

** Creatinine 1 mg/dL = 88,4 µmol/l.*

- Công thức CKD.EPI 2012 ước đoán mức lọc cầu thận dựa vào cystatin C huyết thanh (CKD.EPI 2012-cystatin C)

Bảng 2.4. Công thức CKD.EPI 2012-cystatin C [71]

Cystatin C (mg/L)	Công thức
Cystatin C ≤ 0,8	133 x (CysC/0,8)$^{-0,499}$ x 0,996$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 0,932 nếu nữ giới]
Cystatin C > 0,8	133 x (CysC/0,8)$^{-1,328}$ x 0,996$^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 0,932 nếu nữ giới]

- Công thức CKD.EPI 2012 ước đoán mức lọc cầu thận dựa vào cả creatinine và cystatin C huyết thanh (CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C)

Bảng 2.5. Công thức CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C [71]

Giới	Creatinine HT (mg/dL)	Cystatin C HT (mg/L)	Công thức
Nữ	≤ 0,7	≤ 0,8	130 x $(\text{Creatinine}/0,7)^{-0,248}$ x $(\text{CysC}/0,8)^{-0,375}$ x $0,995^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
		> 0,8	130 x $(\text{Creatinine}/0,7)^{-0,248}$ x $(\text{CysC}/0,8)^{-0,711}$ x $0,995^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
	> 0,7	≤ 0,8	130 x $(\text{Creatinine}/0,7)^{-0,601}$ x $(\text{CysC}/0,8)^{-0,375}$ x $0,995^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
		> 0,8	130 x $(\text{Creatinine}/0,7)^{-0,601}$ x $(\text{CysC}/0,8)^{-0,711}$ x $0,995^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
Nam	≤ 0,9	≤ 0,8	135 x $(\text{Creatinine}/0,9)^{-0,207}$ x $(\text{CysC}/0,8)^{-0,375}$ x $0,995^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
		> 0,8	135 x $(\text{Creatinine}/0,9)^{-0,207}$ x $(\text{CysC}/0,8)^{-0,711}$ x $0,995^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
	> 0,9	≤ 0,8	135 x $(\text{Creatinine}/0,9)^{-0,601}$ x $(\text{CysC}/0,8)^{-0,375}$ x $0,995^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]
		> 0,8	135 x $(\text{Creatinine}/0,9)^{-0,601}$ x $(\text{CysC}/0,8)^{-0,711}$ x $0,995^{\text{tuổi (năm)}}$ [x 1,08 nếu da đen]

Các công thức này được tính toán bằng phần mềm tại website:
https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator

2.2.5.15. Chẩn đoán bệnh thận mạn

Theo tiêu chuẩn KDIGO 2012 [71]:

Chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn albumin niệu theo tỷ số ACR (mức A2) ≥ 3 mg/mmol và/hoặc eGFR < 60 mL/phút/1,73 m^2.

2.2.5.16. Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn theo mức lọc cầu thận

Bảng 2.6. Giai đoạn bệnh thận mạn theo mức lọc cầu thận (KDIGO 2012) [71]

Giai đoạn CKD	**Mức lọc cầu thận (GFR) (mL/phút/1,73 m^2)**	**Đặc điểm**
1	GFR ≥ 90	GFR bình thường hoặc cao
2	GFR 60-89	GFR giảm nhẹ
3a	GFR 45-59	GFR giảm nhẹ đến vừa
3b	GFR 30-44	GFR giảm vừa đến nặng
4	GFR 15-29	GFR giảm nặng
5	GFR < 15	Suy thận

- Chẩn đoán mức lọc cầu thận bình thường:

Mức lọc cầu thận thường khi GFR ≥ 90 mL/phút/ 1,73 m^2 [71].

- Chẩn đoán giảm nhẹ mức lọc cầu thận:

60 ≤ GFR < 90 mL/phút/1,73 m^2.

- Bệnh thận mạn theo mức lọc cầu thận: GFR < 60 mL/phút/1,73 m^2.

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Xử lý số liệu trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 22.0, Excel 2007, Medcal 12.5 [21].

- Tính giá trị trung bình ($\overline{X}$)-độ lệch chuẩn (SD: Standard Deviation) hoặc trung vị-khoảng tứ phân vị (IQR: Interquartile Range) của nồng độ cystatin C, creatinine huyết thanh, ACR, một số yếu tố nguy cơ của bệnh thận. So sánh sự khác biệt của các chỉ số giữa các nhóm nghiên cứu.

- Các biến số định lượng được trình bày bằng giá trị trung bình-SD nếu thuộc phân phối chuẩn, hoặc giá trị trung vị-IQR nếu phân phối của biến không chuẩn. Dùng kiểm định Kolmogorov–Smirnov để xác định biến thuộc phân phối chuẩn hay không.

- Các biến số định tính được mô tả bằng tần số, tỷ lệ phần trăm hoặc biểu đồ.

- Đối với các biến số thuộc phân phối chuẩn, sử dụng kiểm định t-test để so sánh sự khác biệt trung bình giữa hai nhóm, kiểm định ANOVA để so sánh sự khác biệt trung bình giữa các nhóm (≥3).

- Đối với các biến số thuộc phân phối không chuẩn, sử dụng kiểm định Mann-Whitney để so sánh sự khác biệt trung vị giữa hai nhóm, kiểm định phi tham số Kruskall-Wallis để so sánh sự khác biệt trung vị giữa các nhóm (≥3).

- Tính tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với ACR, GFR và các yếu tố nguy cơ DKD:

Dùng tương quan Pearson (r) tính sự tương quan giữa các chỉ số

$$r = \frac{\sum_{i-1}^{n}(x_i - \overline{x})(y_i - \overline{y})}{\sqrt{\sum_{i-1}^{n}(x_i - \overline{x})^2 \sum_{i-1}^{n}(y_i - \overline{y})^2}}$$

Mức độ tương quan của các biến số được biểu hiện bằng chỉ số tương quan r:

- r > 0: tương quan thuận và r < 0: tương quan nghịch.

- |r| < 0,3 : rất ít tương quan.

- 0,3 ≤ |r| < 0,5 : tương quan mức độ vừa.

- 0,5 ≤ |r| < 0,7 : tương quan chặt chẽ.

- |r| ≥ 0,7 : tương quan rất chặt chẽ.

- Vẽ đường cong ROC, xác định giá trị điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của nồng độ cystatin C, creatinine trong chẩn đoán albumin niệu, giảm mức lọc cầu thận:

Độ nhạy:

$$Se = \frac{\mathrm{a}}{a+c} x100$$

Độ đặc hiệu:

$$Sp = \frac{\mathrm{d}}{d+b} x100$$

- Đánh giá năng lực chẩn đoán hay độ chính xác của một xét nghiệm dựa vào đường cong ROC (Receiver Operating Characeristic curve) và được xác định bởi chỉ số diện tích dưới đường cong AUC (Area Under the Curve).

Đồ thị đường cong ROC có trục tung biểu thị độ nhạy (tỷ lệ dương tính thật) và trục hoành biểu thị (1 – độ đặc hiệu) (tỷ lệ dương tính giả). Mỗi vị trí trên đường cong ROC biểu thị một cặp giá trị của độ nhạy và độ đặc hiệu.

Đánh giá diện tích dưới đường cong ROC: 0,5-0,6 (không có ý nghĩa); 0,6-0,7 (yếu); 0,7-0,8 (trung bình); 0,8-0,9 (tốt); > 0,9 (rất tốt).

- So sánh giá trị các sự khác biệt giữa các biến số theo chỉ số p:

$p < 0,05$: sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê.

$p < 0,01$: sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê mạnh.

$p < 0,001$: sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê rất mạnh.

-Tính hồi quy binary logistic các yếu tố nguy cơ tăng cystatin C, giảm GFR:

Phương trình hồi quy có dạng:

$$\log_e = \left[\frac{P_i}{1-P_i}\right] = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \ldots + B_kX_k$$

Trong đó:

P_i : Xác suất xảy ra sự kiện

$B_0, B_1, \ldots B_k$: Hệ số hồi quy

$X_0, X_1, \ldots X_k$: Biến độc lập

Mô hình hồi quy:

$$P_i = E(Y = 1/X) = \frac{e^{(B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \ldots + B_kX_k)}}{1 + e^{(B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \ldots + B_kX_k)}}$$

- Khống chế sai số:

Đối tượng nghiên cứu được chọn lựa chặt chẽ, thỏa mãn các tiêu chí chọn bệnh.

Nhóm xét nghiệm là những người có kinh nghiệm, tham gia thực hiện từ đầu đến cuối nghiên cứu.

Máy xét nghiệm và các thiết bị sử dụng được thực hiện đồng bộ trong suốt quá trình nghiên cứu.

2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Đề cương nghiên cứu đã được sự đồng ý của trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Đà Nẵng.
- Các đối tượng tham gia nghiên cứu đã được giải thích và thông tin đầy đủ về mục đích, nội dung và phương pháp tiến hành nghiên cứu. Các đối tượng này đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- Các thông tin thu thập được trong quá trình nghiên cứu đều được bảo mật hoàn toàn. Chúng tôi chỉ sử dụng các thông tin này chỉ duy nhất cho mục đích nghiên cứu khoa học.
- Quá trình nghiên cứu tuân thủ đúng các chuẩn mực đạo đức trong nghiên cứu y sinh ở Việt Nam.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 86 đối tượng tiền đái tháo đường, 137 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và 115 đối tượng thuộc nhóm chứng không có tình trạng rối loạn glucose máu và mức lọc cầu thận bình thường từ tháng 1/2013 đến tháng 1/2018 tại Bệnh viện Đà Nẵng, chúng tôi có một số kết quả sau:

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Độ tuổi, giới tính, vòng bụng, BMI của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu / Thông số		Nhóm chứng (n=115) (a)	Nhóm tiền ĐTĐ (n=86) (b)	Nhóm ĐTĐT2 (n=137) (c)	p
Độ tuổi (năm) $\overline{X} \pm SD$		54,72±10,95	55,13±6,65	57,17±8,84	> 0,05
Giới tính (n,%)	Nam	51 (44,35%)	48 (55,81%)	72 (52,55%)	> 0,05
	Nữ	64 (55,65%)	38 (44,19%)	65 (47,45%)	
Vòng bụng (cm) $\overline{X} \pm SD$		80,54±4,96	86,63±5,00	88,51±7,49	p(c-a)<0,05 p(c-b)<0,05 p(a-b)<0,05
BMI (kg/m^2) $\overline{X} \pm SD$		22,25±1,19	22,52±1,80	23,44±3,45	p(c-a)<0,05 p(c-b)<0,05 p(a-b)>0,05

Không có sự khác biệt về độ tuổi, tỷ lệ giới tính giữa các nhóm nghiên cứu, p > 0,05.

Chỉ số BMI của nhóm ĐTĐT2 cao hơn nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ, p < 0,05. Chỉ số vòng bụng tăng dần từ nhóm chứng đến tiền ĐTĐ, ĐTĐT2, p < 0,05.

Bảng 3.2. Tình trạng huyết áp, glucose huyết tương và HbA1C của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu / Thông số		Nhóm chứng (n=115) (a)	Nhóm tiền ĐTĐ (n=86) (b)	Nhóm ĐTĐT2 (n=137) (c)	p
HATT (mmHg) $\overline{X} \pm SD$		119,64±13,72	122,42±10,29	129,91±18,84	p(c-a)<0,05 p(c-b)<0,05 p(a-b)>0,05
HATTr (mmHg) $\overline{X} \pm SD$		74,00±7,47	76,51±7,48	78,47±8,82	< 0,05
Tăng huyết áp (n, %)	Không	98 (85,22%)	72 (83,72%)	87 (63,50%)	-
	Có	17 (14,78%)	14 (16,28%)	50 (36,50%)	p(c-a)<0,05 p(c-b)>0,05 p(a-b)>0,05
Glucose HT (mmol/l) Trung vị (IQR)		4,88 (4,47-5,17)	5,07 (4,58-5,76)	8,2 (6,01-13,01)	< 0,05
HbA1c (%) $\overline{X} \pm SD$		5,20±0,25	5,93±0,29	8,53±2,41	< 0,05

HATT, HATTr của nhóm ĐTĐT2 cao hơn nhóm tiền ĐTĐ, p < 0,05.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ tăng huyết áp của nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2, p > 0,05.

Bảng 3.3. Bilan lipid máu, albumin niệu của nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2

Nhóm nghiên cứu / Thông số	Nhóm tiền ĐTĐ (n=86)	Nhóm ĐTĐT2 (n=137)	p
Cholesterol (mmol/L)	5,62 (4,80-6,36)	4,97 (4,20-5,98)	> 0,05
Triglyceride (mmol/L)	1,94 (1,30-3,08)	1,80 (1,19-3,08)	> 0,05
HDL-c (mmol/L)	1,22 (1,01-1,44)	1,08 (0,89-1,29)	> 0,05
LDL-c (mmol/L)	3,57 (2,93-4,31)	3,12 (2,58-4,03)	> 0,05
Tỷ số ACR (mg/mmol)	0,86 (0,51-2,27)	5,41 (1,24-43,27)	< 0,05
Thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ (năm)	-	5 (1,5-10)	

Không có sự khác biệt về các thành phần lipid máu giữa 2 nhóm nghiên cứu, p >0,05.

Bài xuất albumin niệu theo tỷ số ACR ở nhóm ĐTĐT2 cao hơn nhóm tiền ĐTĐ, p < 0,05.

3.2. NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ MỨC LỌC CẦU THẬN Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐTĐ, ĐTĐ TÍP 2

3.2.1. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở các đối tượng nghiên cứu

Theo kiểm định Kolmogorov–Smirnov, nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm chứng và tiền ĐTĐ tuân theo phân phối chuẩn, còn ở nhóm ĐTĐT2 nồng độ cystatin C huyết thanh không thuộc phân phối chuẩn. Vì vậy, chúng tôi trình bày nồng độ cystatin C huyết thanh của các nhóm đều ở cả 2 dạng trung bình±độ lệch chuẩn ($\overline{X} \pm SD$) và trung vị (khoảng tứ phân vị-IQR).

Creatinine huyết thanh là một dấu ấn sinh học truyền thống để đánh giá chức năng thận, do đó trong một số bảng biểu chúng tôi trình bày các kết quả cùng với cystatin C huyết thanh để so sánh.

Bảng 3.4. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu

Các chỉ điểm sinh học \ Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng (n=115) (a)	Nhóm tiền ĐTĐ (n=86) (b)	Nhóm ĐTĐT2 (n=137) (c)	p		
					(a)&(b)	(b)&(c)	(c)&(a)
Creatinine (µmol/l)	$\overline{X} \pm SD$	62,44±10,81	69,74±14,12	112,12±109,69			
	Nồng độ thấp nhất	43	45	32			
	Nồng độ cao nhất	99	105	668			
	Trung vị (IQR)	60 (55 – 70)	66,5 (59 – 80)	77 (58 – 111,5)	< 0,001	< 0,01	< 0,001
Cystatin C (mg/L)	$\overline{X} \pm SD$	0,84 ± 0,09	0,92 ± 0,12	1,36 ± 0,87			
	Nồng độ thấp nhất	0,54	0,67	0,59			
	Nồng độ cao nhất	1,00	1,20	5,00			
	Trung vị (IQR)	0,85 (0,79-0,91)	0,91 (0,85-1,00)	1,01 (0,88-1,44)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Nồng độ cystatin C tăng dần có ý nghĩa thống kê từ nhóm tiền ĐTĐ đến ĐTĐT2 so với nhóm chứng, p < 0,001.

Bảng 3.5. Tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng (n=115) (a)		Nhóm tiền ĐTĐ (n=86) (b)		Nhóm ĐTĐT2 (n=137) (c)	
		Số lượng (n)	Tỷ lệ %	Số lượng (n)	Tỷ lệ %	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Nồng độ cystatin C	Không tăng	115	100,0	68	79,1	72	52,55
	Tăng	0	0	18	**20,9**	65	**47,45**
p (b-c)				**< 0,001**			

Tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C ở nhóm ĐTĐT2 cao hơn nhóm tiền ĐTĐ, $p < 0,001$.

3.2.2. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân ĐTĐ, ĐTĐ típ 2

Có nhiều công thức ước đoán mức lọc cầu thận, nhưng trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ sử dụng các công thức CKD.EPI ước đoán GFR dựa vào creatinine và cystatin C được Hội Thận học quốc tế KDIGO và Hoa Kỳ KDOQI khuyến cáo.

Bảng 3.6. Mức lọc cầu thận ở các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu / **GFR** (ml/phút/1,73m^2)	**Nhóm chứng (n=115) (a)**	**Nhóm tiền ĐTĐ (n=86) (b)**	**Nhóm ĐTĐT2 (n=137) (c)**	**p**
GFR theo công thức CKD.EPI 2009 creatinine	101, 30 (93,09-106,63)	96,98 (88,26-104,20)	88,28 (55,16-102,07)	< 0,05
GFR theo công thức CKD.EPI 2012 cystatin C	93,54 (87,81-102,16)	85,20 (78,03-97,00)	74,64 (45,71-92,37)	< 0,05
GFR theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine –cystatin C	97,56 (92,10-104,40)	91,63 (84,27-99,42)	79,60 (49,06-96,59)	< 0,05
GFR theo xạ hình thận	-	-	87,38 (60,29-109,04)	-

Mức lọc cầu thận ước đoán giảm dần từ nhóm tiền ĐTĐ đến ĐTĐT2 so với nhóm chứng, $p < 0,05$.

Bảng 3.7. Mức lọc cầu thận theo nồng độ cystatin C huyết thanh

Nhóm nghiên cứu / GFR (ml/phút/1,73m^2)	Nhóm tiền ĐTĐ		Nhóm ĐTĐT2		p
	Không tăng cystatin C n=18 (a)	Tăng cystatin C n=68 (b)	Không tăng cystatin C n=72 (c)	Tăng cystatin C n=65 (d)	
GFR theo công thức CKD.EPI 2009 creatinine	98,54 (91,88-104,65)	88,32 (80,86-99,66)	100,01 (90,58-106,15)	54,70 (34,82-79,06)	p(a-b)< 0,05 p(c-d)< 0,05
GFR theo công thức CKD.EPI 2012 cystatin C	90,00 (83,15-98,47)	69,68 (65,56-72,62)	90,66 (82,80-103,51)	44,32 (26,76-54,82)	p(a-b)< 0,05 p(c-d)< 0,05
GFR theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine –cystatin C	94,55 (88,86-101,13)	77,73 (74,14-84,59)	94,51 (87,97-107,36)	47,71 (31,93-66,86)	p(a-b)< 0,05 p(c-d)< 0,05
GFR theo xạ hình thận	-	-	105,45 (90,89-122,95)	60,34 (51,97-81,59)	p(c-d)< 0,05

Mức lọc cầu thận ở nhóm tăng nồng độ cystatin C huyết thanh thấp hơn nhóm không tăng nồng độ cystatin C huyết thanh ở cả 2 nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2, p < 0,05.

Bảng 3.8. Nồng độ cystatin C huyết thanh và GFR theo giai đoạn CKD ở nhóm tiền ĐTĐ

Giai đoạn CKD	GFR (ml/phút/1,73m^2)	Chỉ số chức năng thận	
		Nồng độ cystatin C (mg/L)	Nồng độ creatinine (µmol/l)
1	≥ 90 (n=50)	0,86 (0,79-0,90)	63,0 (56,0-71,2)
2	60 - 89 (n=36)	1,02 (0,95-1,06)	77,0 (65,0-92,0)
3a	45 – 59 (n=0)	-	-
3b	30 – 44 (n=0)	-	-
4	15 - 29 (n=0)	-	-
5	< 15 (n=0)	-	-
p		< 0,05	< 0,05

Ở nhóm tiền ĐTĐ, GFR được ước tính theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C, tất cả các đối tượng tiền ĐTĐ đều có GFR ≥ 60 ml/phút/1,73m^2. Nồng độ cystatin C tỷ lệ nghịch với GFR.

Nồng độ cystatin C ở nhóm giảm nhẹ GFR 60-89 ml/phút/1,73m^2 là 1,02 (0,95-1,06) mg/L, cao hơn nhóm chứng là 0,85 (0,79-0,91) mg/L (Bảng 3.4), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Bảng 3.9. Nồng độ cystatin C huyết thanh và GFR (xạ hình thận) theo giai đoạn CKD ở nhóm ĐTĐT2

Giai đoạn CKD	GFR (ml/phút/1,73m^2)	Chỉ số chức năng thận	
		Cystatin C Trung vị (IQR) (mg/L)	Creatinine Trung vị (IQR) (µmol/l)
1	≥ 90 (n=65)	0,88 (0,80-0,96)	64 (55,00-76,50)
2	60 – 89 (n=39)	1,22 (0,94-1,37)	82,00 (57,00-107,00)
3a	45 – 59 (n=20)	1,66 (1,43-2,15)	121,50 (96,50-145,25)
3b	30 – 44 (n=6)	2,82 (2,12-3,47)	221,00 (155,00-342,00)
4	15 – 29 (n=4)	4,02 (3,25-4,88)	512,00 (332,25-590,50)
5	< 15 (n=3)	4,44 (3,82-4,44)	532,00 (350-532)
p		< 0,05	< 0,05

Nồng độ cystatin C huyết thanh tỷ lệ nghịch với GFR, $p < 0,05$.

Không có sự khác biệt về nồng độ creatinine ở nhóm GFR bình thường ≥ 90 ml/phút/1,73m^2 là 64 (55,00-76,50) µmol/l so với nhóm chứng là 60 (55,00-70,00) µmol/l, $p > 0,05$.

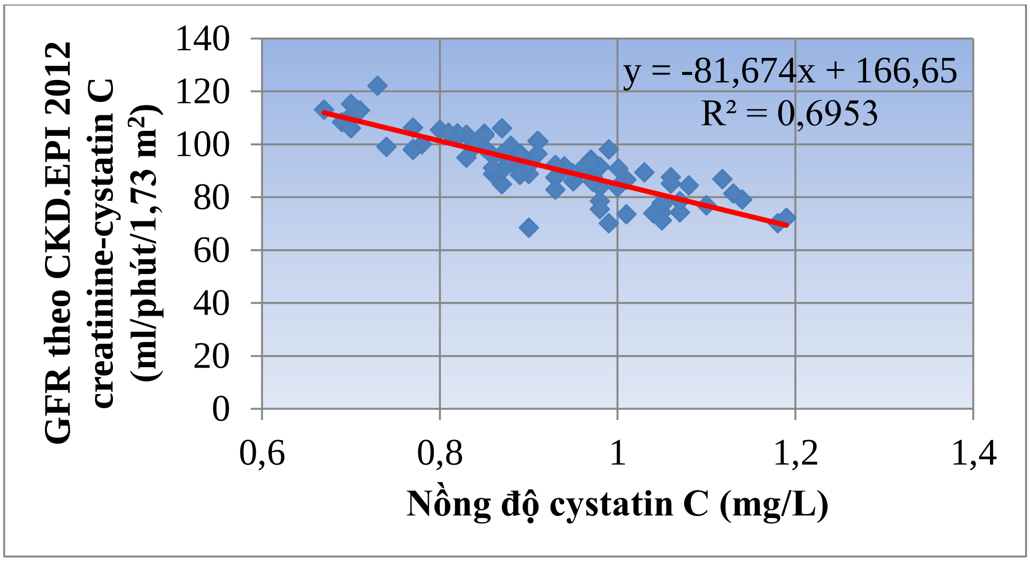
Nồng độ cystatin C ở nhóm GFR bình thường ≥ 90 ml/phút/1,73m^2 là 0,88 (0,80-0,96) mg/L cao hơn nhóm chứng là 0,85 (0,79-0,91) mg/L, $p < 0,05$.

3.2.3. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với mức lọc cầu thận

Bảng 3.10. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với GFR theo các công thức ước đoán ở nhóm tiền ĐTĐ

Công thức ước đoán GFR	Nồng độ cystatin C		Nồng độ creatinine	
	r	p	r	p
CKD.EPI 2009 dựa vào creatinine	-0,378	< 0,001	-	-
CKD.EPI 2012 dựa vào cystatin C	-	-	-0,339	< 0,001
CKD.EPI 2012 dựa vào creatinine-cystatin C	**-0,834**	< 0,001	**-0,632**	< 0,001

Nồng độ cystatin C huyết thanh tương quan nghịch (r=-0,843; p < 0,001) chặt chẽ hơn so với creatinine (r=-0,632; p < 0,001) khi ước đoán GFR theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ.



Biểu đồ 3.1. Tương quan giữa nồng độ cystatin C với GFR ước đoán theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ

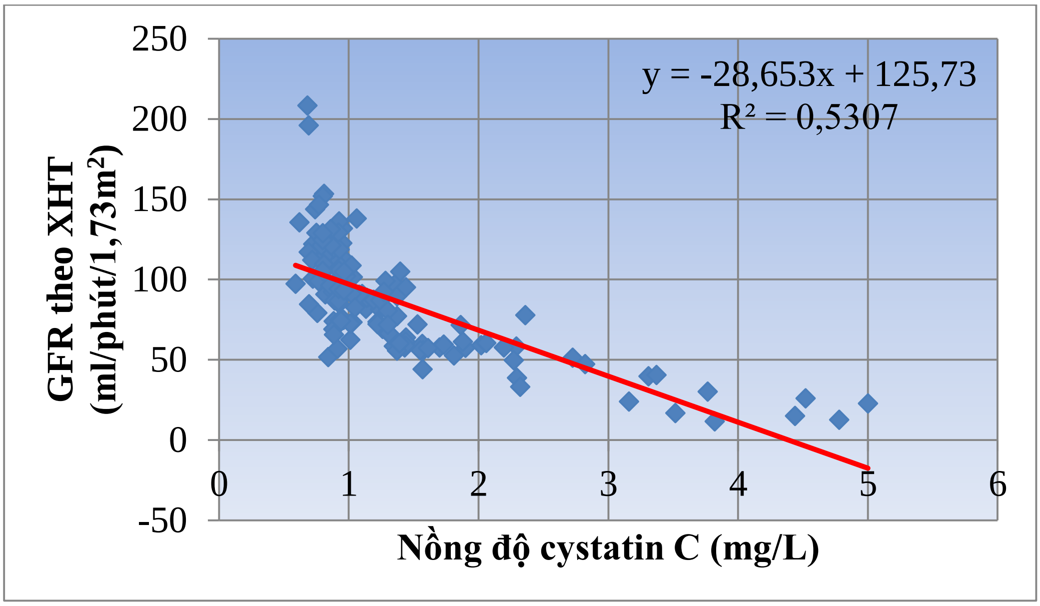
Phương trình tương quan: y = -81,674x + 166,65.

Bảng 3.11. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với GFR ước đoán, xạ hình thận ở nhóm ĐTĐT2

GFR (ml/phút/1,73m^2)	Nồng độ cystatin C		Nồng độ creatinine	
	r	p	r	p
CKD.EPI 2009 dựa vào creatinine	-0,832	< 0,001	-	-
CKD.EPI 2012 dựa vào cystatin C	-	-	-0,653	< 0,001
CKD.EPI 2012 dựa vào creatinine-cystatin C	**-0,860**	< 0,001	**-0,738**	< 0,001
Xạ hình thận	**-0,728**	< 0,001	**-0,619**	< 0,001

Ở bệnh nhân ĐTĐT2, nồng độ cystatin C tương quan nghịch rất chặt chẽ với GFR ước đoán theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C ($r=-0,86$; $p < 0,001$), sự tương quan này chặt chẽ hơn so với creatinine ($r=-0,738$; $p < 0,001$).

Nồng độ cystatin C tương quan nghịch rất chặt chẽ với GFR đo bằng xạ hình thận ($r=-0,728$; $p < 0,001$), sự tương quan này chặt chẽ hơn so với creatinine ($r=-0,619$; $p < 0,001$).



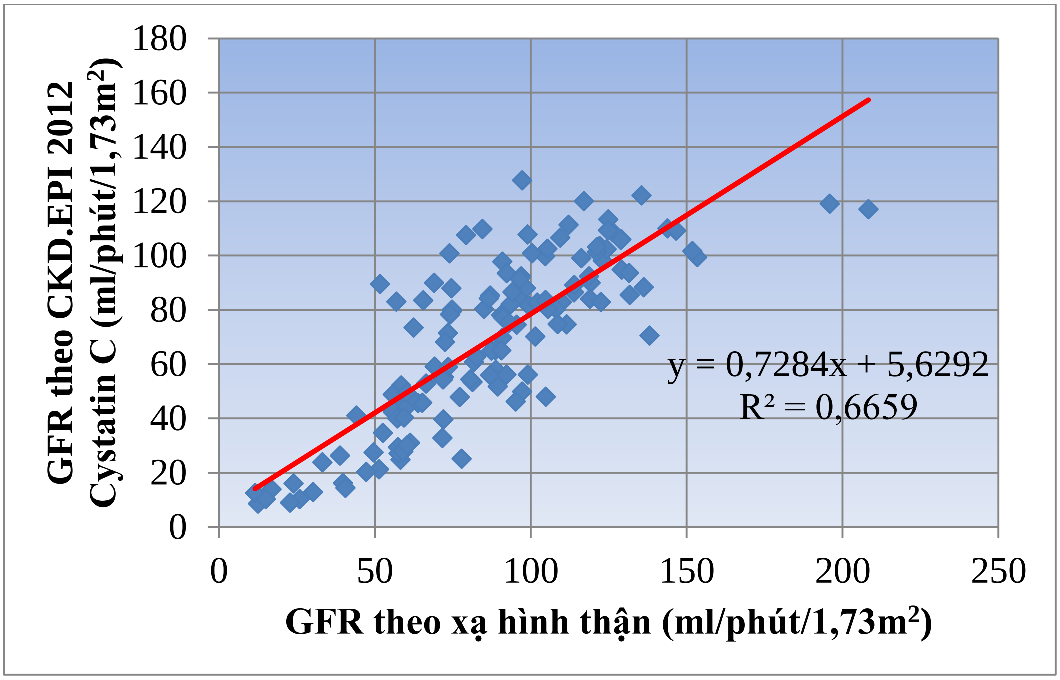
Biểu đồ 3.2. Tương quan giữa nồng độ cystatin C với GFR theo xạ hình thận ở ĐTĐT2

Phương trình tương quan: $y = -28,653x + 125,73$.

Bảng 3.12. Tương quan giữa các công thức ước đoán GFR với xạ hình thận ở nhóm ĐTĐT2

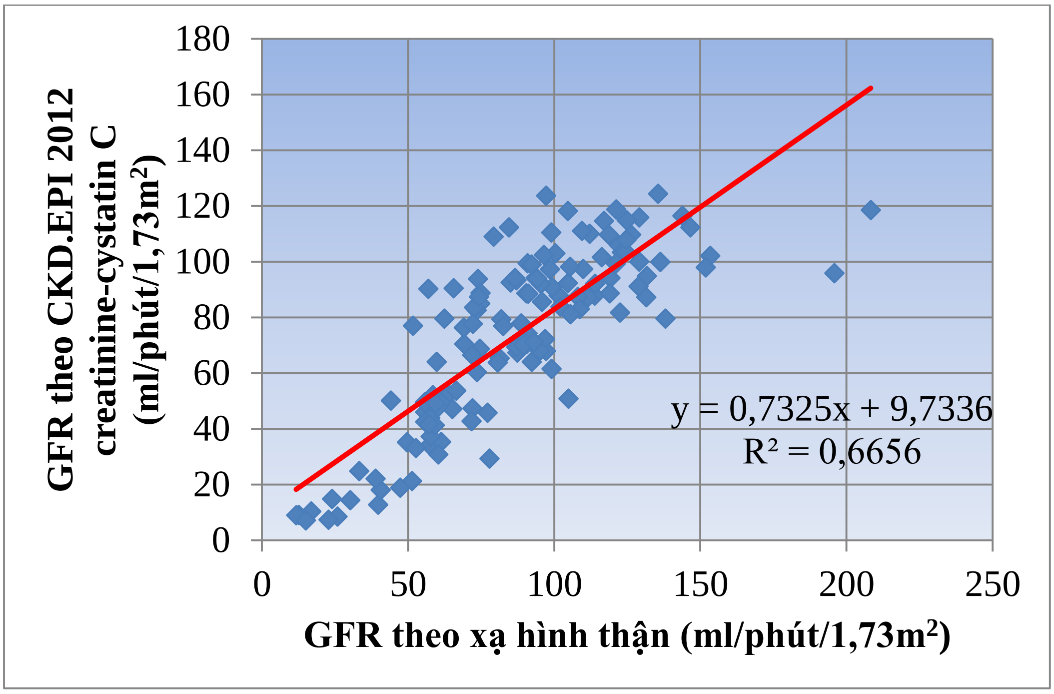
GFR ước đoán theo các công thức	Xạ hình thận	
	r	p
CKD.EPI 2009 dựa vào creatinine	0,754	< 0,001
CKD.EPI 2012 dựa vào cystatin C	0,816	< 0,001
CKD.EPI 2012 dựa vào cả creatinine-cystatin C	0,816	< 0,001

GFR ước đoán theo các công thức dựa vào cystatin C huyết thanh đơn độc hoặc phối hợp với creatinine tương quan chặt chẽ với xạ hình thận hơn so với công thức dựa vào creatinin huyết thanh, p < 0,01.



Biểu đồ 3.3. Tương quan giữa GFR ước đoán theo công thức CKD.EPI-cystatin C với xạ hình thận

Có mối tương quan thuận mức độ rất chặt chẽ giữa GFR ước đoán dựa vào cystatin C với GFR theo xạ hình thận ở nhóm ĐTĐT2 ($r = 0,816$; $p < 0,001$), phương trình tương quan: $y = 0,7284x + 5,6292$.



Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa GFR ước đoán theo công thức CKD.EPI creatinine-cystatin C với xạ hình thận

Có mối tương quan thuận mức độ rất chặt chẽ giữa GFR ước đoán dựa vào cả creatinine-cystatin C theo công thức CKD.EPI 2012 với xạ hình thận ở nhóm ĐTĐT2 (r= 0,816; $p < 0,001$), phương trình tương quan: y = 0,7325x + 9,7336.

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ BỆNH THẬN ĐTĐ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu cũng chính là các yếu tố nguy cơ của bệnh thận đái tháo đường và bệnh thận mạn. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ khảo sát được một số yếu tố nguy cơ chính sau đây:

3.3.1. Liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với một số YTNC bệnh thận ĐTĐ ở các đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.13. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo các nhóm tuổi

Nồng độ cystatin C (mg/L) \ Nhóm tuổi (năm)		< 50 (a)	50-60 (b)	≥ 60 (c)	p (a)&(b)	p (b)&(c)	p (c)&(a)
Nhóm chứng (n=115)	Số lượng (n)	43	45	27			
	Tỷ lệ (%)	37,39	39,13	23,48			
	Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,83 ± 0,10	0,86±0,08	0,83±0,09	>0,05	>0,05	>0,05
Nhóm tiền ĐTĐ (n=86)	Số lượng (n)	19	49	18			
	Tỷ lệ (%)	22,09	56,98	20,93			
	Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,88±0,11	0,93±0,13	0,92±0,10	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Nhóm ĐTĐT2 (n=137)	Số lượng (n)	22	60	55			
	Tỷ lệ (%)	16,06	43,79	40,15			
	Trung vị (IQR)	0,89 (0,76-1,50)	0,99 (0,84-1,53)	1,08 (0,92-1,44)	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C huyết thanh theo các nhóm tuổi ở nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ, p > 0,05.

Ở bệnh nhân ĐTĐT2, nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm tuổi ≥ 60 lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm tuổi < 50, p < 0,05.

Bảng 3.14. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo giới tính

Nồng độ cystatin C (mg/L) \ Giới tính		Nữ	Nam	p
Nhóm chứng (n = 115)	Số lượng (n); tỷ lệ (%)	64 (55,65%)	51 (44,35%)	
	Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,82±0,09	0,87±0,08	< 0,05
Tiền ĐTĐ (n = 86)	Số lượng (n); tỷ lệ (%)	38 (44,19%)	48 (55,81%)	
	Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,87±0,12	0,96±0,11	< 0,05
ĐTĐT2 (n = 137)	Số lượng (n); tỷ lệ (%)	65 (47,45%)	72 (52,55%)	
	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	0,98 (0,89-1,44)	1,02 (0,86-1,44)	> 0,05

Ở nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ, nồng độ cystatin C ở nam giới cao hơn nữ giới có ý nghĩa thống kê, p < 0,05.

Không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C theo giới tính ở nhóm ĐTĐT2, p > 0,05.

Bảng 3.15. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo tình trạng béo phì dạng nam

Nồng độ cystatin C (mg/L) \ BPDN		Không BPDN	BPDN	p
Nhóm chứng (n = 115)	Số lượng (n)	96	19	
	Tỷ lệ %	83,48	16,52	
	Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,84±0,09	0,84±0,09	> 0,05
Tiền ĐTĐ (n = 86)	Số lượng (n)	39	47	
	Tỷ lệ %	45,35	54,65	
	Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,93±0,10	0,91±0,13	> 0,05
ĐTĐT2 (n = 137)	Số lượng (n)	52	85	
	Tỷ lệ %	37,96	62,04	
	Trung vị (IQR)	0,97 (0,80-1,35)	1,02 (0,88-1,50)	> 0,05

Không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C ở nhóm BPDN và không BPDN theo chỉ số vòng bụng ở cả 3 nhóm nghiên cứu, p > 0,05.

Bảng 3.16. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo chỉ số khối cơ thể BMI

Nồng độ cystatin C (mg/L) \ BMI (kg/m^2)		Không tăng cân (BMI < 23)	Tăng cân (BMI ≥ 23)	p
Nhóm chứng (n = 115)	Số lượng (n)	88	27	
	Tỷ lệ %	76,52	23,48	
	Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,84±0,09	0,86±0,09	> 0,05
Tiền ĐTĐ (n = 86)	Số lượng (n)	52	34	
	Tỷ lệ %	60,47	39,53	
	Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,93±0,12	0,91±0,11	> 0,05
ĐTĐT2 (n = 137)	Số lượng (n)	63	74	
	Tỷ lệ %	45,99	50,01	
	Trung vị (IQR)	0,93 (0,81-1,43)	1,02 (0,89-1,46)	> 0,05

Không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C ở nhóm tăng cân và không tăng cân theo BMI ở cả 3 nhóm nghiên cứu, p > 0,05.

Bảng 3.17. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo tình trạng huyết áp

Nồng độ cystatin C (mg/L) \ Tình trạng huyết áp		Không tăng huyết áp	Tăng huyết áp	p
Nhóm chứng (n = 115)	Số lượng (n)	98	17	
	Tỷ lệ %	85,22	14,78	
	Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,84±0,09	0,86±0,10	> 0,05
Tiền ĐTĐ (n = 86)	Số lượng (n)	72	14	
	Tỷ lệ %	83,72	16,28	
	Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,92±0,12	0,92±0,11	> 0,05
ĐTĐT2 (n = 137)	Số lượng (n)	87	50	
	Tỷ lệ %	63,50	36,50	
	Trung vị (IQR)	0,93 (0,81-1,31)	1,28 (0,95-1,92)	< 0,001

Ở nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ, không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm tăng huyết áp và không tăng huyết áp, p > 0,05.

Nhóm ĐTĐT2, nồng độ cystatin C ở nhóm tăng huyết áp cao hơn nhóm không tăng huyết áp, p<0,001.

Bảng 3.18. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo tình trạng lipid máu ở nhóm tiền ĐTĐ

Nồng độ cystatin C (mg/L) / **Bilan lipid (mmol/l)**		**Nhóm tiền ĐTĐ (n = 86)**	**p**
Cholesterol	Bình thường (n=29)	0,92±0,12	> 0,05
	Tăng (n=57)	0,92±0,11	
Triglyceride	Bình thường (n=38)	0,92±0,13	> 0,05
	Tăng (n=48)	0,92±0,11	
HDL-c	Bình thường (n=64)	0,93±0,12	> 0,05
	Giảm (n=22)	0,90±0,10	
LDL-c	Bình thường (n=13)	0,86±0,11	< 0,05
	Tăng (n=73)	0,93±0,11	

Không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C huyết thanh với tình trạng rối loạn cholesterol, triglyceride, HDL-c ở nhóm tiền ĐTĐ, p > 0,05.

Bảng 3.19. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo tình trạng lipid máu ở nhóm ĐTĐT2

Nồng độ cystatin C (mg/L) / Bilan lipid (mmol/l)		Nhóm ĐTĐT2 (n = 137)	p
Cholesterol	Bình thường (n=77)	1,39±0,95	> 0,05
	Tăng (n=60)	1,32±0,76	
Triglyceride	Bình thường (n=64)	1,34±0,82	> 0,05
	Tăng (n=73)	1,38±0,92	
HDL-c	Bình thường (n=77)	1,31±0,82	> 0,05
	Giảm (n=60)	1,42±0,92	
LDL-c	Bình thường (n=35)	1,31±0,83	> 0,05
	Tăng (n=102)	1,38±0,88	

Không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C huyết thanh với tình trạng rối loạn cholesterol, triglyceride, HDL-c, LDL-c ở nhóm ĐTĐT2, p > 0,05.

Bảng 3.20. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo các khoảng thời gian phát hiện bệnh ở nhóm ĐTĐ típ 2

Thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ / Nồng độ cystatin C (mg/L)	< 5 năm (a)	5-10 năm (b)	≥ 10 năm (c)	p		
				(a)&(b)	(b)&(c)	(c)&(a)
Số lượng (n)	62	50	25			
Tỷ lệ %	45,26	36,45	18,24			
Trung vị (IQR)	0,91 (0,80-1,05)	1,22 (0,92-1,58	1,55 (1,02-2,56)	<0,001	<0,05	<0,001

Nồng độ cystatin C huyết thanh tăng dần theo thời gian phát hiện bệnh ĐTĐT2, p < 0,05.

Bảng 3.21. Nồng độ cystatin C theo chỉ số HbA1c ở nhóm ĐTĐT2

HbA1c / Nồng độ cystatin C (mg/L)	HbA1c < 7%	HbA1c ≥ 7%	p
Số lượng (n)	43	94	p < 0,05
Tỷ lệ %	31,39	68,61	
Trung vị (IQR)	1,24 (0,92-2,30)	0,97 (0,86-1,37)	

Nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm HbA1c < 7% lớn hơn nhóm HbA1c ≥ 7%, p < 0,05.

3.3.2. Liên quan giữa một số YTNC bệnh thận ĐTĐ với nồng độ cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân tiền ĐTĐ, ĐTĐ típ 2

Bảng 3.22. Liên quan giữa các YTNC cơ bệnh thận ĐTĐ với nồng độ cystatin C huyết thanh

Nhóm nghiên cứu / Các YTNC	Nhóm tiền ĐTĐ		Nhóm ĐTĐT2		p
	Không tăng cystatin C n=18 (a)	Tăng cystatin C n=68 (b)	Không tăng cystatin C n=72 (c)	Tăng cystatin C n=65 (d)	
Tuổi (năm)	54,60±6,23	57,11±6,53	55,29±8,18	59,29±9,14	p(a-b)>0,05 p(c-b)<0,05
Vòng bụng (cm)	86,60±5,06	86,72±4,90	88,53±7,04	88,49±8,02	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
BMI (kg/m^2)	22,63±1,88	22,12±1,41	23,15±3,33	23,76±3,59	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
HATT (mmHg)	122,06±10,59	123,78±9,23	123,75±14,67	136,74±20,62	p(a-b)>0,05 p(c-b)<0,05
HATTr (mmHg)	76,03±7,53	78,33±6,18	76,11±7,97	81,08±9,04	p(a-b)>0,05 p(c-b)<0,05
Tăng huyết áp (%,n)	12,79 (11)	3,49 (3)	12,41 (17)	24,09 (33)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Glucose HT (mmol/l)	5,23 (4,74-5,8)	4,67 (4,06-5,48)	8,12 (5,81-12,68)	8,37 (6,07-13,18)	p(a-b)<0,05 p(c-b)>0,05
HbA1c (%)	5,94±0,30	5,83±0,29	8,96±2,73	8,53±2,41	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Cholesterol (mmol/l)	5,66 (4,82-6,34)	5,37 (4,74-6,00)	5,14 (4,29-6,08)	4,70 (4,09-5,77)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Triglyceride (mmol/l)	1,99 (1,30-3,51)	1,91 (1,31-2,55)	1,79 (1,16-3,24)	1,84 (1,19-2,95)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
HDL-c (mmol/l)	1,24 (1,01-1,53)	1,13 (1,03-1,31)	1,09 (0,93-1,29)	0,99 (0,85-1,31)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
LDL-c (mmol/l)	3,57 (2,92-4,29)	3,54 (2,93-4,52)	3,25 (2,56-4,09)	3,02 (2,55-4,02)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ (năm)	-	-	3 (1-5,75)	10 (3-13,18)	p(c-d)<0,05

Gần như không có sự khác biệt về giá trị trung bình của một số yếu tố nguy cơ bệnh thận ĐTĐ giữa nhóm không tăng và nhóm tăng nồng độ cystatin C huyết thanh ở các đối tượng tiền ĐTĐ, p > 0,05.

Ở nhóm ĐTĐT2, một số yếu tố nguy cơ như độ tuổi, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ ở nhóm tăng nồng độ cystatin C cao hơn nhóm không tăng nồng độ cystatin C huyết thanh, p < 0,05.

Bảng 3.23. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ bệnh thận ĐTĐ

Nhóm nghiên cứu / **Các YTNC**	**Nồng độ cystatin C huyết thanh**			
	Nhóm tiền ĐTĐ		**Nhóm ĐTĐT2**	
	r	**p**	**r**	**p**
Tuổi (năm)	0,134	> 0,05	0,046	> 0,05
Vòng bụng (cm)	-0,033	> 0,05	-0,068	> 0,05
BMI (kg/m^2)	-0,132	> 0,05	-0,007	> 0,05
HATT (mmHg)	0,048	> 0,05	**0,292**	**< 0,001**
HATTr (mmHg)	0,066	> 0,05	**0,19**	**< 0,05**
Glucose HT (mmol/l)	-0,125	> 0,05	-0,175	> 0,05
HbA1c (%)	0,078	> 0,05	-0,275	> 0,05
Cholesterol (mmol/l)	0,02	> 0,05	0,03	> 0,05
Triglyceride (mmol/l)	-0,03	> 0,05	0,07	> 0,05
HDL-c (mmol/l)	-0,08	> 0,05	-0,08	> 0,05
LDL-c (mmol/l)	0,06	> 0,05	0,06	> 0,05
Thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ (năm)	-	-	**0,368**	**< 0,001**

Không có mối tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với các yếu tố nguy cơ bệnh thận ĐTĐ ở nhóm tiền ĐTĐ, p > 0,05.

Có mối tương quan mức độ yếu giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với HATT, HATTr và tương quan mức độ vừa với thời gian phát hiện bệnh ở nhóm ĐTĐT2, p < 0,05.

3.3.3. Phân tích hồi quy binary logistic các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2

Bảng 3.24. Hồi quy binary logistic đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm tiền ĐTĐ

Thông số	B	Wald	OR	95%CI	p
Tuổi (năm)	0,056	1,989	1,057	0,978-1,143	0,158
Giới (nam/nữ)	0,575	1,071	1,778	0,598-5,285	0,301
Tăng huyết áp	0,036	0,003	1,036	0,256-4,192	0,96
Béo phì vòng bụng	0,634	1,303	1,886	0,634-5,605	0,254
Tăng cân ($BMI \geq 23$ kg/m^2)	0,336	0,364	1,40	0,47-4,174	0,546
HbA1c (%)	-0,542	0,342	0,582	0,095-3,572	0,558
Cholesterol (mmol/l)	-0,228	0,756	0,796	0,476-1,331	0,385
Triglyceride (mmol/l)	-0,343	2,223	0,71	0,453-1,114	0,136
HDL-c (mmol/l)	-1,204	1,965	0,30	0,056-1,615	0,161
LDL-c (mmol/l)	0,152	0,284	1,164	0,665-2,039	0,594
ACR (mg/mmol)	0,014	0,045	1,014	0,894-1,150	0,831

Kết quả phân tích hồi quy binary logistic đơn biến không có YTNC nào ảnh hưởng đến tăng nồng độ cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ, $p > 0,05$.

Bảng 3.25. Hồi quy binary logistic đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm ĐTĐT2

Thông số	**B**	**Wald**	**OR**	**95%CI**	**p**
Tuổi (năm)	0,054	6,438	1,056	1,012-1,101	**0,011**
Giới (nam/nữ)	-0,099	0,083	0,906	0,463-1,774	0,774
Thời gian phát hiện bệnh (năm)	0,138	15,128	1,148	1,071-1,231	**0,001**
Tăng huyết áp	-1,205	10,478	0,30	0,145-0,622	**0,001**
Béo phì vòng bụng	-0,084	0,056	0,920	0,461-1,837	0,813
Thừa cân ($BMI \geq 23$ kg/m^2)	-0,223	0,421	1,25	0,637-2,453	0,517
HbA1c (%)	-0,168	4,767	0,845	0,726-0,983	**0,029**
Cholesterol (mmol/l)	-0,059	0,407	0,943	0,787-1,129	0,524
Triglyceride (mmol/l)	-0,036	0,33	0,965	0,854-1,090	0,566
HDL-c (mmol/l)	-0,486	0,835	0,615	0,217-1,744	0,361
LDL-c (mmol/l)	0,039	0,08	1,040	0,791-1,368	0,777
ACR (mg/mmol)	0,028	15,593	1,028	1,014-1,043	**0,001**

Kết quả phân tích hồi quy binary logistic đơn biến cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến tăng nồng độ cystatin C như: tuổi, thời gian phát hiện bệnh, tăng huyết áp, albumin niệu và HbA1c, $p < 0,05$.

Bảng 3.26. Hồi quy binary logistic đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm ĐTĐT2

Thông số	B	Wald	OR	95%CI	p
Tuổi (năm)	0,078	6,927	1,081	1,020-1,146	**0,008**
Thời gian phát hiện bệnh (năm)	0,072	2,816	1,075	0,988-1,169	0,093
Tăng huyết áp	-0,621	1,699	0,538	0,211-1,367	0,192
HbA1c (%)	-0,109	1,096	0,897	0,732-1,099	0,259
ACR (mg/mmol)	0,025	15,544	1,026	1,011-1,040	**0,001**
Constant	-4,488	5,344	0,011		0,021

Tiếp tục phân tích hồi quy binary logistic đa biến các yếu tố nêu trên cho thấy chỉ còn tuổi và bài xuất albumin niệu là các yếu tố nguy cơ độc lập có ảnh hưởng đến tăng nồng độ cystatin C huyết thanh ở ĐTĐT2, $p < 0,05$.

3.4. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG DỰ BÁO BỆNH THẬN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Tăng bài xuất albumin niệu và giảm mức lọc cầu thận là các dấu hiệu của tổn thương thận. Theo ADA, bệnh thận đái tháo đường hay bệnh thận mạn được xác định khi tỷ số ACR ≥ 3 mg/mmol và hoặc GFR < 60 ml/phút/1,73 m^2.

3.4.1. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐ típ 2

Bảng 3.27. Nồng độ cystatin C và mức độ bài xuất albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ

Mức độ ACR (mg/mmol) / Cystatin C (mg/L)	A1 (a)	A2 (b)	A3	p (a-b)
Số lượng (n)	69	17	0	-
Tỷ lệ (%)	80,23%	19,77%	0,00%	p < 0,05
Trung bình $\overline{X} \pm SD$	0,92±0,11	0,94±0,15	-	p > 0,05

Không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C huyết thanh giữa các mức độ bài xuất albumin niệu, p > 0,05.

Nồng độ cystatin C huyết thanh ở mức albumin niệu âm tính A1 là 0,92 ± 0,11 mg/L cao hơn nồng độ cystatin C của nhóm chứng 0,84±0,09 mg/L, p < 0,05.

Bảng 3.28. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mức độ bài xuất albumin niệu ở nhóm ĐTĐT2

Mức độ ACR (mg/mmol) / Cystatin C (mg/L)	A1	A2	A3	p		
				p (A1/A2)	p (A2/A3)	p (A1/A3)
Số lượng (n)	53	47	37			
Tỷ lệ (%)	38,69%	34,31%	27,00%	p> 0,05	p> 0,05	p> 0,05
Trung vị (IQR)	0,89 (0,80 – 1,04)	0,97 (0,90 – 1,39)	1,88 (1,35 – 2,99)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Trung bình $\overline{X} \pm SD$	$0,93 \pm 0,20$	$1,21 \pm 0,64$	$2,18 \pm 1,14$			

Nồng độ cystatin C huyết thanh tăng dần theo mức độ bài xuất albumin niệu theo chỉ số ACR, p < 0,001.

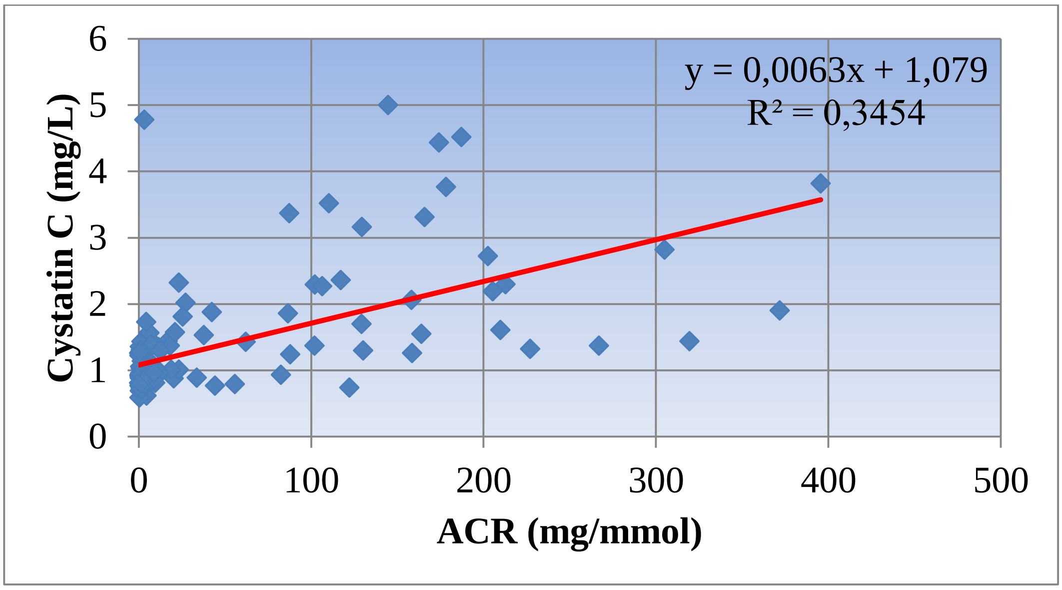
Nồng độ cystatin C huyết thanh với mức albumin niệu âm tính A1 là 0,93 ± 0,20 mg/L cao hơn nồng độ cystatin C của nhóm chứng 0,84±0,09 mg/L, p < 0,001.

Bảng 3.29. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với bài xuất albumin niệu

Tương quan	Nhóm tiền ĐTĐ		Nhóm ĐTĐT2	
	r	p	r	p
Creatinine	0,02	> 0,05	0,55	< 0,001
Cystatin C	0,05	> 0,05	0,59	< 0,001

Không có mối tương quan giữa nồng độ cystatin C với tình trạng bài xuất albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ (r= 0,05; p > 0,05).

Có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ cystatin C với tình trạng bài xuất albumin niệu ở nhóm ĐTĐT2 (r= 0,59; p < 0,001). Sự tương quan này mạnh hơn so với creatinine (r= 0,55; p < 0,001). Phương trình tương quan: y = 0,0063x + 1,079.



Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa nồng độ cystatin C với albumin niệu ở nhóm ĐTĐT2

Bảng 3.30. Độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong dự báo tăng bài xuất albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ

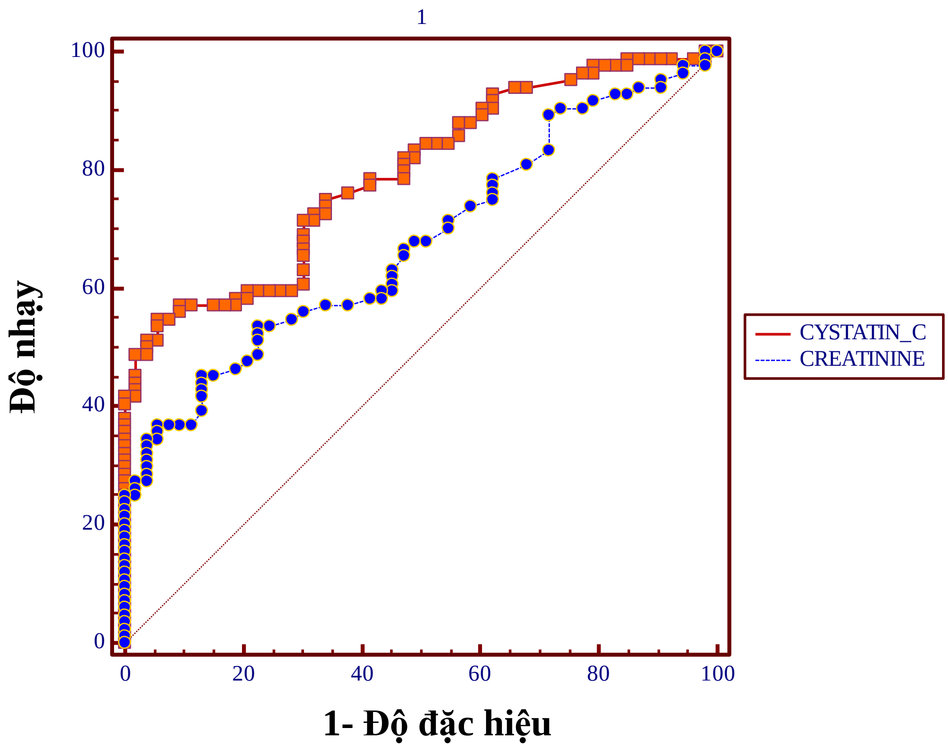
Giá trị dự đoán / Chỉ số chức năng thận	Tăng bài xuất albumin niệu ACR ≥ 3 mg/mmol				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine (µmol/l)	49	23,53 (6,8 – 49,9)	98,55 (92,2 – 100,0)	0,515 (0,405-0,625)	p>0,05
Cystatin C (mg/L)	1,08	23,53 (6,8–49,9)	97,1 (89,9–99,6)	0,563 (0,452-0,670)	p>0,05

Nồng độ cystatin C, creatinine huyết thanh không có giá trị dự báo tăng bài xuất albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ, p > 0,05.

Bảng 3.31. Độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong dự báo tăng bài xuất albumin niệu ở nhóm ĐTĐ típ 2

Giá trị dự đoán / Chỉ số chức năng thận	Tăng bài xuất albumin niệu ACR ≥ 3 mg/mmol				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine (µmol/l)	96	45,24 (34,3 – 56,5)	86,79 (74,7 – 94,5)	0,677 (0,592-0,754)	p<0,001
Cystatin C (mg/L)	1,27	54,76 (43,5 – 65,7)	94,34 (84,3-98,8)	0,793 (0,715-0,857)	p<0,001

Cystatin C huyết thanh có giá trị dự báo tăng bài xuất albumin niệu với độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn so với creatinine, p < 0,001.



Biểu đồ 3.6. Giá trị dự báo tăng bài xuất albumin niệu của cystatin C, creatinine

3.4.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm mức lọc cầu thận ở nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐ típ 2

3.4.2.1. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm GFR ở nhóm tiền ĐTĐ

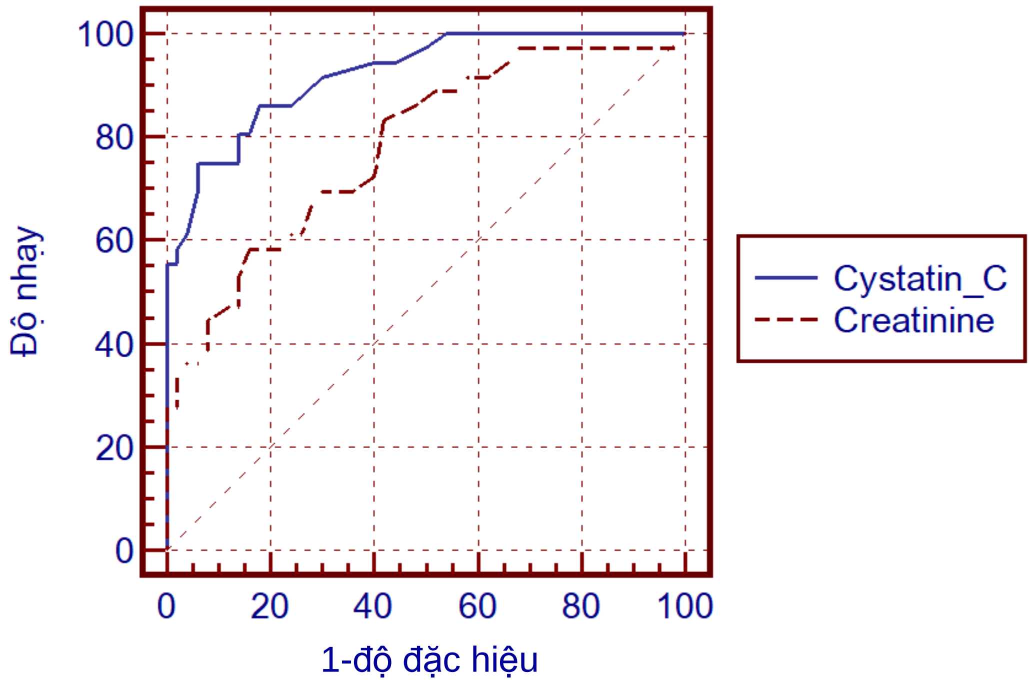
Ở nhóm tiền ĐTĐ, GFR trung bình là 91,50±11,53 ml/phút/1,73m^2, không có trường hợp nào có GFR < 60 ml/phút/1,73m^2.

Vì vậy chúng tôi chỉ đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ GFR (60 ml/phút/1,73m^2 ≤ GFR < 90 ml/phút/1,73m^2) theo phân độ giai đoạn bệnh thận mạn.

Bảng 3.32. Độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ GFR

Giá trị dự báo / Chỉ số chức năng thận	$60 \leq$ GFR < 90 ml/phút/1,73m^2				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine (µmol/l)	73	58,3 (40,8-74,5)	84,0 (70,9- 92,8)	0,781 (0,679-0,863)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	0,97	75,0 (57,8- 87,9)	94,0 (83,5- 98,7)	0,922 (0,843-0,969)	<0,001

Cystatin C huyết thanh có độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn creatinine huyết thanh trong dự đoán giảm nhẹ GFR, p < 0,01.



Biểu đồ 3.7. Giá trị của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ GFR

3.4.2.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm GFR ở nhóm ĐTĐT2

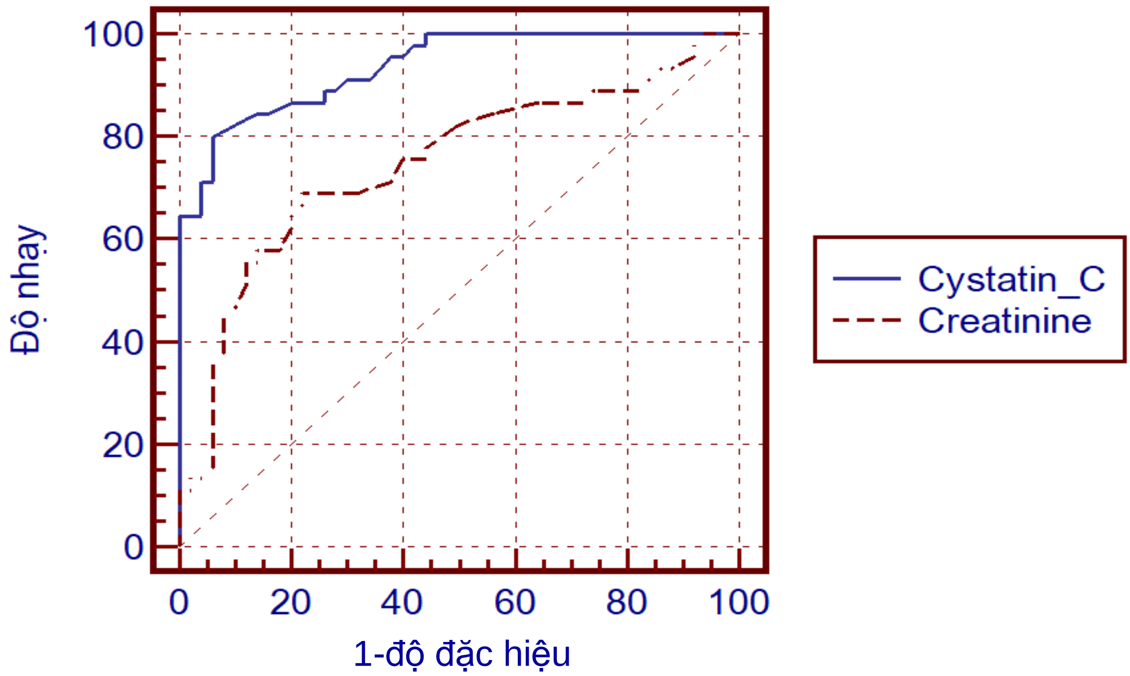
Trong các công thức ước đoán mức lọc cầu thận dựa vào cystatinin C và creatinine, các công thức ước đoán CKD.EPI 2012 dựa vào cystatin C đơn độc hoặc phối hợp creatinine là công thức có tương quan chặt chẽ nhất với xạ hình thận ($r= 0,816$; $p < 0,001$).

3.4.2.2.1. Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ mức lọc cầu thận ($60 \leq GFR < 90$ ml/phút/1,73m^2)

Bảng 3.33. Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ GFR theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C

Giá trị dự báo / **Chỉ số chức năng thận**	**Giảm nhẹ mức lọc cầu thận $60 \leq GFR < 90$ ml/phút/1,73m^2**				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine (µmol/l)	66	68,9 (55,3-81,8)	78,0 (64,0-88,5)	0,746 (0,647-0,830)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	0,93	80,0 (65,4-90,0)	94,0 (83,4-98,7)	0,936 (0,867-0,976)	<0,001

Cystatin C huyết thanh có độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn creatinine huyết thanh trong dự báo giảm nhẹ GFR theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C, $p < 0,01$.

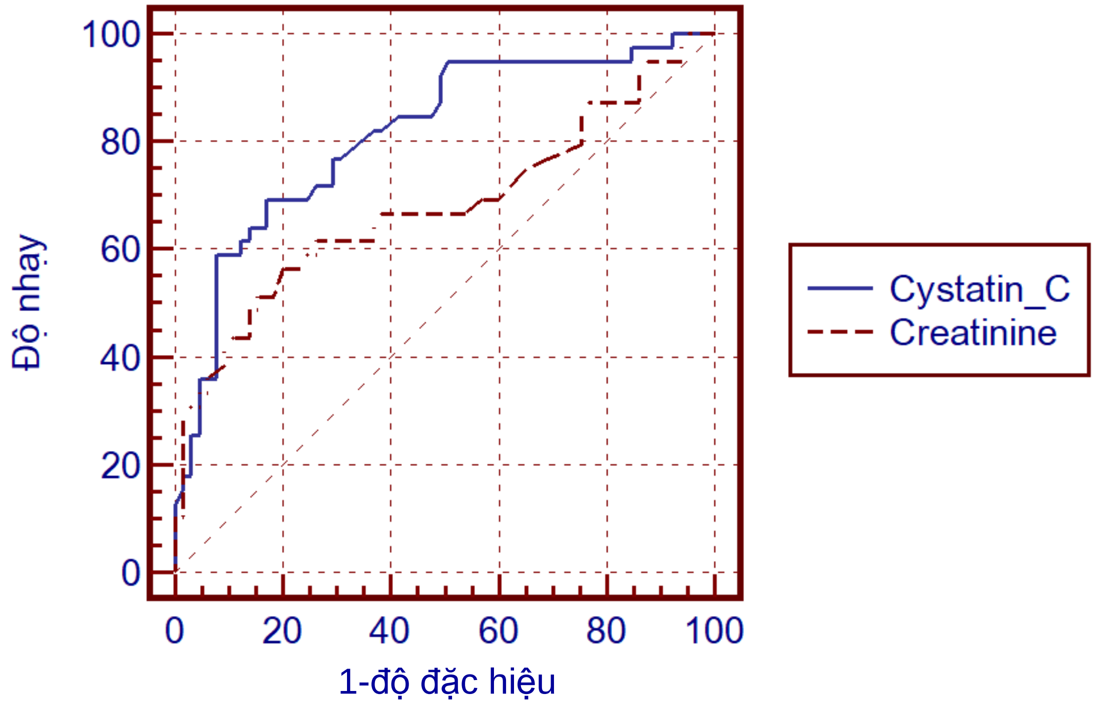


Biểu đồ 3.8. Giá trị của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ GFR theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine –cystatin C

Bảng 3.34. Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ GFR theo xạ hình thận

Giá trị dự báo / **Chỉ số chức năng thận**	**Giảm nhẹ mức lọc cầu thận $60 \leq GFR < 90$ ml/phút/1,73m^2**				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine (µmol/l)	79	56,4 (39,6- 72,2)	80,0 (68,2- 88,9)	0,679 (0,581- 0,767)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	0,97	69,2 (52,4- 83,0)	83,1 (71,7- 91,2)	0,814 (0,726- 0,884)	<0,001

Cystatin C huyết thanh có độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn creatinine huyết thanh trong dự báo giảm nhẹ GFR theo xạ hình thận, p < 0,05.



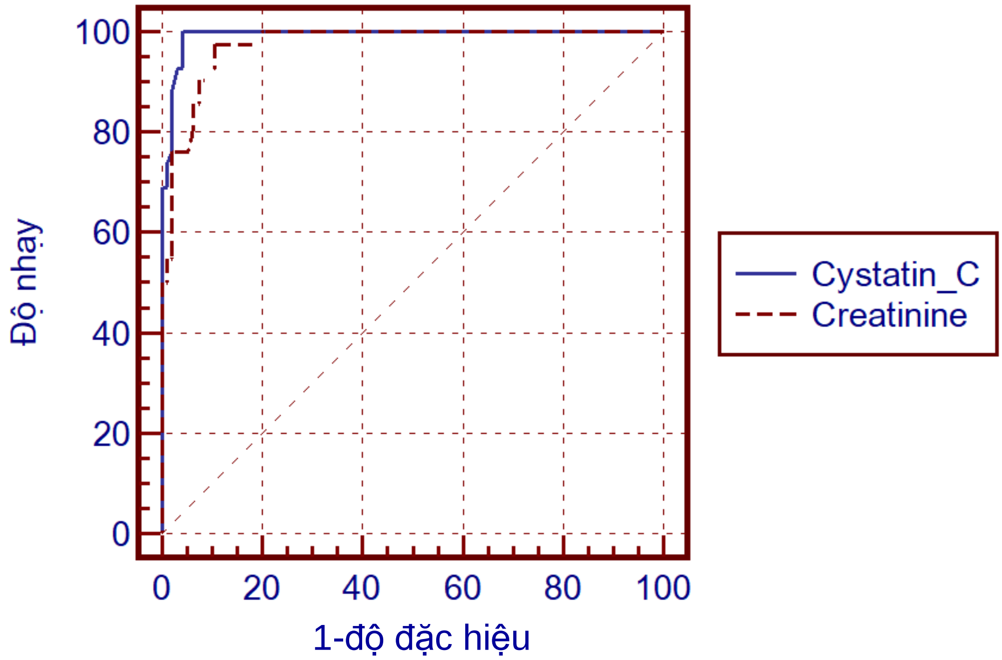
Biểu đồ 3.9. Giá trị của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ GFR theo xạ hình thận

Bệnh thận mạn (CKD) được chẩn đoán khi GFR < 60 ml/phút/1,73m^2.

Bảng 3.35. Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C trong dự báo giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 theo CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C

Giá trị dự báo / Chỉ số chức năng thận	GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 (Bệnh thận mạn)				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine (µmol/l)	93	97,6 (87,4- 99,9)	89,5 (81,5- 94,8)	0,974 (0,931-0,993)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	1,30	100,0 (91,6-100,0)	95,8 (89,6- 98,8)	0,992 (0,959-0,999)	<0,001

Cystatin C huyết thanh có độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn creatinine trong dự báo giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 (bệnh thận mạn).

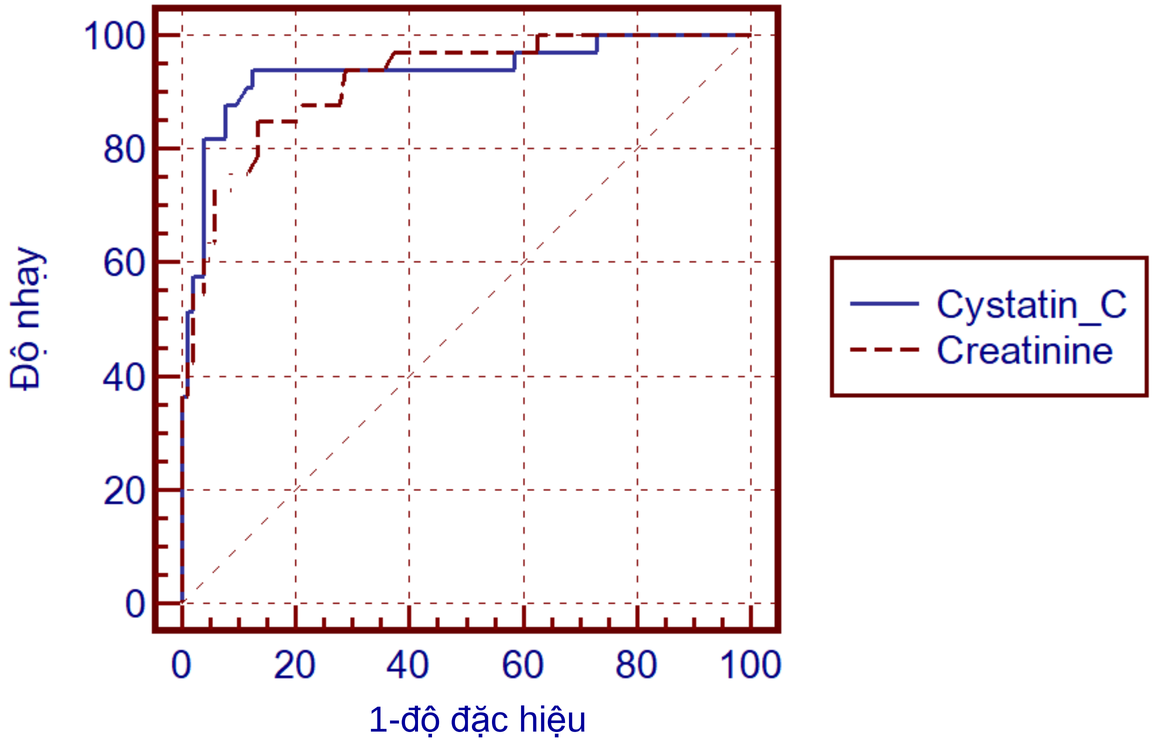


Biểu đồ 3.10. Giá trị của cystatin C trong dự báo giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C

Bảng 3.36. Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C, creatinine trong dự báo GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 theo xạ hình thận

Giá trị dự đoán / **Chỉ số chức năng thận**	**Bệnh thận mạn GFR < 60 ml/phút/1,73m^2**				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine (µmol/l)	103	84,4 (68,1- 94,8)	86,5 (78,4- 92,4)	0,920 (0,861-0,959)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	1,323	93,94 (79,7- 99,1)	87,5 (79,6-93,2)	0,936 (0,882-0,971)	<0,001

Cystatin C huyết thanh có độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn creatinine trong dự báo bệnh thận mạn với GFR < 60 ml/phút/1,73m^2.



Biểu đồ 3.11. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 theo xạ hình thận

Bảng 3.37. Tỷ lệ bệnh thận mạn dựa vào GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 theo các công thức ước đoán ở nhóm ĐTĐT2

GFR theo các công thức ước đoán \ **Bệnh thận mạn**		**Số lượng (n)**	**Tỷ lệ (%)**
CKD.EPI 2009-Creatinine	< 60 ml/phút/1,73m^2	**40**	**29,20**
	≥ 60 ml/phút/1,73m^2	97	70,80
CKD.EPI 2012-Cystatin C	< 60 ml/phút/1,73m^2	**56**	**40,88**
	≥ 60 ml/phút/1,73m^2	81	59,12

Chẩn đoán bệnh thận mạn GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 theo công thức CKD.EPI dựa vào cystatin C huyết thanh phát hiện thêm được 11,68 % (40,88% - 29,20% = 11,68%) trường hợp bệnh thận mạn so với công thức ước đoán dựa vào creatinine.

3.4.3. Phân tích hồi quy binary logistic các yếu tố nguy cơ dự báo bệnh thận đái tháo đường

3.4.3.1. Hồi quy binary logistic các yếu tố nguy cơ dự báo bệnh thận ĐTĐ dựa vào albumin niệu

Theo ADA, KDIGO tăng bài xuất albumin niệu khi tỷ số ACR ≥ 3 mg/mmol.

Bảng 3.38. Hồi quy binary logistic các YTNC dự báo bệnh thận ĐTĐ dựa vào tỷ số ACR ở nhóm tiền ĐTĐ

Thông số	B	Wald	Tỷ suất chênh OR	95% CI	p
Tuổi (năm)	-0,042	0,612	0,959	0,863-1,065	0,434
Giới (nam/nữ)	0,555	0,365	1,741	0,281-10,772	0,551
Tăng huyết áp	1,052	1,415	2,864	0,506-16,223	2,18
Béo phì vòng bụng	0,181	0,049	1,199	0,242-5,93	0,824
Tăng cân (BMI ≥ 23 kg/m^2)	-1,145	2,306	0,318	0,073-1,395	0,129
HbA1c (%)	0,798	0,522	2,222	0,255-19,389	0,47
Cholesterol (mmol/l)	0,485	0,526	1,625	0,438-6,031	0,468
Triglyceride (mmol/l)	0,159	0,243	1,173	0,622-2,210	0,622
HDL-c (mmol/l)	0,145	0,017	1,156	0,13-10,248	0,896
LDL-c (mmol/l)	-0,621	0,74	0,537	0,13-2,213	0,39
Creatinine (µmol/l)	-0,021	0,511	0,979	0,924-1,073	0,475
Cystatin C (mg/L)	3,847	1,568	46,855	0,114-19314,73	0,211

Kết quả phân tích hồi quy binary logistic không có yếu tố nào ảnh hưởng đến bài xuất albumin niệu theo tỷ số ACR ở nhóm tiền ĐTĐ, p > 0,05.

Bảng 3.39. Hồi quy binary logistic các YTNC dự báo bệnh thận ĐTĐ dựa vào tỷ số ACR ở nhóm ĐTĐ típ 2

Thông số	**B**	**Wald**	**Tỷ suất chênh OR**	**95% CI**	**p**
Tuổi (năm)	-0,002	0,009	0,998	0,947-1,050	0,926
Giới (nam/nữ)	0,029	0,003	1,030	0,357-2,973	0,957
Tăng huyết áp	0,736	2,285	2,087	0,804-5,415	0,131
Béo phì vòng bụng	-0,071	0,017	0,931	0,324-2,675	0,895
Tăng cân (BMI $\geq$ 23 kg/m^2)	0,137	0,08	1,147	0,445-2,958	0,777
HbA1c (%)	-0,042	0,186	0,959	0,792-1,161	0,667
Cholesterol (mmol/l)	-0,105	0,084	0,901	0,444-1,827	0,772
Triglyceride (mmol/l)	-0,072	0,139	0,93	0,636-1,360	0,709
HDL-c (mmol/l)	-0,456	0,329	0,634	0,133-3,011	0,566
LDL-c (mmol/l)	0,352	0,611	1,422	0,588-3,435	0,434
Creatinine (µmol/l)	-0,010	0,738	0,99	0,967-1,013	0,39
Cystatin C (mg/L)	3,885	8,122	46,688	3,364-704,6	**0,004**

Kết quả phân tích hồi quy binary logistic cho thấy chỉ có nồng độ cystatin C huyết thanh là yếu tố ảnh hưởng đến bài xuất albumin niệu theo tỷ số ACR ở nhóm ĐTĐ típ 2, $p < 0,05$.

3.4.3.2. Hồi quy binary logistic các YTNC dự báo bệnh thận đái tháo đường dựa vào GFR < 60 ml/phút/1,73m^2

Nhóm tiền ĐTĐ không có trường hợp nào GFR < 60 ml/phút/1,73m^2.

Vì vậy chúng tôi chỉ phân tích hồi quy các YTNC ảnh hưởng đến bệnh thận ĐTĐ dựa vào GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 theo xạ hình thận cho nhóm ĐTĐT2 (hay còn gọi là bệnh thận mạn).

Bảng 3.40. Hồi quy binary logistic đơn biến các YTNC dự báo bệnh thận ĐTĐ dựa vào GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 ở nhóm ĐTĐT2

Thông số	B	Wald	Tỷ suất chênh OR	95% CI	p
Tuổi (năm)	-0,003	0,016	0,997	0,954-1,043	0,9
Giới (nam/nữ)	0,375	0,847	1,455	0,663-3,196	0,350
Thời gian phát hiện bệnh (năm)	0,118	11,141	1,125	1,055-1,206	**0,001**
Tăng huyết áp	0,827	4,125	2,286	1,029-5,007	**0,042**
Béo phì vòng bụng	0,631	2,070	1,880	0,796-4,441	0,150
Tăng cân (BMI ≥ 23 kg/m^2)	-0,132	0,109	0,876	0,400-1,919	0,741
HbA1c (%)	-2,32	4,758	0,793	0,644-0,977	**0,029**
Cholesterol (mmol/l)	-0,004	0,002	0,996	0,809-1,224	0,967
Triglyceride (mmol/l)	0,034	0,295	1,035	0,914-1,171	0,587
HDL-c (mmol/l)	-0,331	0,280	0,718	0,211-2,448	0,597
LDL-c (mmol/l)	0,079	0,246	1,082	0,793-1,476	0,620
ACR (mg/mmol)	0,015	21,899	1,015	1,008-1,021	**0,001**
Creatinine (μmol/l)	0,042	21,690	1,043	1,025-1,062	**0,001**
Cystatin C (mg/L)	4,22	25,742	68,04	13,33-347,36	**0,001**

Kết quả phân tích hồi quy binary logistic đơn biến cho thấy các YTNC như: thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ, tăng huyết áp, HbA1c, albumin niệu, nồng độ creatinine và nồng độ cystatin C có liên quan đến bệnh thận ĐTĐ với GFR < 60 ml/phút/1,73m^2, $p < 0,05$.

Bảng 3.41. Hồi quy đa biến binary logistic các YTNC dự báo bệnh thận ĐTĐ dựa vào GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 ở nhóm ĐTĐT2

Thông số	B	Wald	OR	95%CI	p
Thời gian phát hiện bệnh (năm)	-0,036	0,315	0,965	0,851-1,094	0,575
Tăng huyết áp	0,048	0,004	1,049	0,256-4,306	0,947
HbA1c (%)	0,059	0,137	1,061	0,776-1,451	0,711
ACR (mg/mmol)	0,001	0,001	1,000	0,992-1,008	0,982
Creatinine (µmol/l)	0,011	0,774	1,012	0,986-1,038	0,379
Cystatin C (mg/L)	3,841	7,773	46,583	3,129-693,43	**0,05**
Constant	-7,968	13,445	0,001		**0,001**

Chúng tôi tiếp tục phân tích hồi quy đa biến cho các YTNC nêu trên có ảnh hưởng đến bệnh thận ĐTĐ dựa vào GFR < 60 ml/phút/1,73m^2.

Kết quả phân tích hồi quy đa biến binary logistic cho thấy chỉ có nồng độ cystatin C huyết thanh (OR = 46,583; p=0,005) là yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất dự đoán bệnh thận ĐTĐ (GFR < 60 ml/phút/1,73m^2). Creatinine huyết thanh không có khả năng dự đoán này.

Mô hình hồi quy binary logistic đa biến được xác định như sau:

Logistic (bệnh thận ĐTĐ, GFR < 60 ml/phút/1,73m^2) = -7,968 + 3,841 x cystatin C huyết thanh.

Chương 4
BÀN LUẬN

ĐTĐ là nguyên nhân dẫn đến CKD ở nhiều quốc gia. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tình trạng tiền ĐTĐ cũng là nguyên nhân của CKD. Khoảng 1/3 người trưởng thành mắc ĐTĐ mới được chẩn đoán đã có biểu hiện tổn thương thận. Điều này gợi ý rằng tiến trình tổn thương thận xảy ra trong giai đoạn sớm của ĐTĐ và cả tiền ĐTĐ [49], [73], [90].

Từ lâu albumin niệu được biết đến là một dấu hiệu của tổn thương cầu thận, creatinine huyết thanh là dấu ấn sinh học truyền thống để ước đoán GFR trong thực hành lâm sàng [71]. Sàng lọc và chẩn đoán bệnh thận ĐTĐ được khuyến khích đo lường bài tiết albumin niệu và tính toán GFR. Bệnh thận ĐTĐ (DKD) cũng được gọi là "CKD" do ĐTĐ [31], [45], [47], [106].

Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân ĐTĐ có biểu hiện CKD với GFR < 60 ml/phút/1,73 m^2 trong khi sự bài tiết albumin niệu trong giới hạn bình thường. Do đó, liệu rằng có dấu ấn tổn thương thận sớm trước khi có biểu hiện tăng tiết albumin niệu [87], [94].

Gần đây đã có nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng Cystatin C huyết thanh là một chỉ điểm sinh học có thể ứng dụng trong lâm sàng để đánh giá GFR với độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn creatinine. Cystatin C có thể phản ánh tình trạng rối loạn chức năng thận giai đoạn sớm ngay cả khi albumin niệu, GFR dựa vào creatinine chưa thay đổi [52], [76], [92], [142].

Tại Việt Nam đã có một số ít nghiên cứu về cystatin C ở các đối tượng khác nhau như: ĐTĐT2, xơ gan, bệnh mạch vành, bệnh nhân ghép thận... Tuy nhiên để có một cách nhìn đầy đủ và chính xác hơn về vai trò của cystatin C trong nhiều khía cạnh khác nhau, do đó chúng tôi thực hiện đề tài nhằm đánh giá sự thay đổi nồng độ cystatin C huyết thanh theo các mức độ rối loạn glucose máu khác nhau từ nhóm tượng có glucose máu bình thường đến nhóm có mức rối loạn glucose máu trung gian (tiền ĐTĐ) và nhóm tăng glucose máu thực sự (ĐTĐ). Bên cạnh đó, đề tài cũng đánh giá mối liên quan giữa cystatin C và các mức độ tổn thương thận thông qua albumin niệu, giảm GFR và giá trị của cystatin C trong dự báo sớm DKD, CKD so với dấu ấn sinh học truyền thống như creatinine. Hơn nữa các nghiên cứu trước đây trong nước chỉ ước đoán GFR dựa vào creatinine và cystatin C; trong nghiên cứu này chúng tôi đo lường GFR bằng phương pháp xạ hình thận để so sánh giá trị của creatinine và cystatin C trong ước đoán GFR trên nhóm ĐTĐT2, là các đối tượng có tỷ lệ CKD gần 40%.

Tuy vậy, còn rất ít các nghiên cứu trong nước cũng như trên thế giới quan tâm đến vai trò của cystatin C ở đối tượng tiền ĐTĐ. Điều này cũng gây khó khăn cho chúng tôi trong trong vấn đề đánh giá, so sánh các dữ liệu nghiên cứu trên đối tượng rối loạn glucose máu này.

4.1. NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ MỨC LỌC CẦU THẬN Ở CÁC NHÓM NGHIÊN CỨU

4.1.1. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở các đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ cystatin C HT tăng dần có ý nghĩa thống kê từ nhóm chứng đến nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ là 20,9 % thấp hơn nhóm ĐTĐT2 là 47,45%, $p < 0,001$.

Trong nước cũng đã có một vài nghiên cứu về nồng độ cystatin C HT ở các đối tượng như ĐTĐ, hiến thận, ghép thận,...

Kết quả nghiên cứu của Trần Thái Thanh Tâm và cộng sự (HCM 2017), nồng độ cystatin C HT trung bình ở người có sức khỏe bình thường hiến thận (n=119) là 0,8±0,13 mg/L [20].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lệ, Trần Thị Liên Minh (HCM 2006), nồng độ cystatin C HT ở nhóm ĐTĐT2 có albumin niệu vi lượng là 1,25±0,36 mg/L [11].

Nghiên cứu khác của Nguyễn Thị Lý và cộng sự (Hà Nội 2012), nồng độ cystatin C ở ĐTĐT2 với albumin niệu âm tính (n=30) là 0,81±0,4 mg/l; ĐTĐT2 với albumin niệu vi lượng (n=30) là 1,59±0,66 mg/l; ĐTĐT2 với albumin niệu đại lượng (n=30) là 8,62±5,58 mg/l, $p< 0,001$ [12].

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toản, Hoàng Trung Vinh (Hà Nội 2015), nồng độ cystatin C trung bình ở người bình thường (n=30) là 0,78±0,13 mg/l; ĐTĐT2 không có tổn thương thận (n=69; albumin niệu âm tính và GFR ≥ 60 ml/phút/1,73m^2) là 0,85±0,16 mg/l; ĐTĐT2 có tổn thương thận (n=136, albumin niệu dương tính và/hoặc GFR < 60 ml/phút/1,73m^2) là 1,51±0,78 mg/l, p < 0,05. Tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C HT ở nhóm ĐTĐ có tổn thương thận là 67,7% cao hơn nhóm không có thổn thương thận 13,1%, p < 0,01 [24].

Chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam đề cập đến cystatin C huyết thanh trên đối tượng tiền ĐTĐ.

Cystatin C là một chất ức chế men cysteine protease, đây là một protein trọng lượng phân tử thấp, được sản xuất bởi hầu hết các tế bào có nhân trong cơ thể với một tốc độ ổn định, nồng độ tuần hoàn không bị ảnh hưởng bởi những phản ứng pha cấp. Cystatin C đã được biết đến không chỉ liên quan với tổn thương thận sớm mà còn là yếu tố dự đoán sự phát triển đến tiền ĐTĐ, ĐTĐT2 ở người bình thường [51], [111], [118].

Nghiên cứu của Richard P. Donahue và cộng sự trên 1455 người tham gia từ nghiên cứu WNYHS 2002-200 (Western New York Health Study), trong đó bao gồm 273 đối tượng không có tình trạng rối loạn glucose máu đói và rối loạn dung nạp glucose, nồng độ cystatin C HT trung bình là 0,9±0,1 mg/L. Nồng độ cystatin C HT ở nhóm tiền ĐTĐ (n=91) là 1,0±0,2 mg/L, p < 0,001. Tăng nồng độ cystatin C liên quan với nguy cơ tiến triển đến tiền ĐTĐ (OR 3,28; CI 95%: 1,43-7,54) [111].

Nghiên cứu khác của K. Sahakyan và cộng sự tại Wisconsin (1988-2003), Hoa Kỳ (2011), nồng độ cystatin C HT ở người bình thường là 0,86±0,19 mg/L (n=2483), ĐTĐT2 mới được phát hiện là 0,93±0,22 mg/L (n=275). Nồng độ cystatin C huyết thanh tại thời điểm nghiên cứu liên quan với tỷ lệ cộng dồn 15 năm mắc ĐTĐT2 (OR 2,19; CI 95%: 1,02-4,68) [118].

Eun Hee Sim và cộng sự (2016), đã tiến hành nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa nồng độ cystatin C HT với HbA1c. Đây là nghiên cứu lớn quy mô đầu tiên ở cộng động người châu Á trên 1559 người Hàn Quốc, nồng độ cystatin C ở nhóm glucose máu bình thường (n=1109) là 0,88±0,13 mg/L; tiền ĐTĐ (n=339) là 0,91±0,14 mg/L, ĐTĐT2 mới phát hiện (n=111) là 0,96±0,17 mg/L, p < 0,001. Nhóm tăng nồng độ cystatin C HT tăng nguy cơ đái tháo đường với OR: 2,35; 95% CI: 1,54 – 3,58; p < 0,001. Chỉ số kháng insulin HOMA-IR tăng dần với nồng độ cystatin C HT, p < 0,05 [51].

Nghiên cứu khác của Safak Akin et al (2017), nồng độ cystatin C ở người bình thường (n=24) là 0,93±0,13 mg/L, nhóm IFG (n=17) là 0,89±0,16 mg/L, nhóm ĐTĐ (n=25) là 0,96±0,16 mg/L, p > 0,05 [117].

Các nghiên cứu gần đây còn gợi ý rằng cystatin C huyết thanh không chỉ là một dấu ấn sinh học nhạy cảm cho rối loạn chức năng thận sớm mà còn liên quan với tình trạng kháng insulin, béo phì, tăng huyết áp, HCCH. Đây là những tình trạng được biết là yếu tố nguy cơ liên quan đến rối loạn glucose máu và nguy cơ xuất hiện ĐTĐT2 [51], [116].

Nghiên cứu của Lee SH., Park SA. và cộng sự (2010) trên 478 bệnh nhân ĐTĐT2 cho thấy nồng độ cystatin C HT trung bình là 1,22±0,63 mg/L. Tình trạng kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR tăng có ý nghĩa tương ứng với các tứ phân vị cystatin C (1,16±0,15; 1,4±0,13; 1,49±0,13; 2,0±0,17 mg/L, p < 0,001). Nồng độ cystatin C cũng tăng ở nhóm bệnh nhân có HCCH sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố tuổi, giới, BMI, mức lọc cầu thận [75].

Nghiên cứu khác của Boo Wee Teo và cộng sự (2014) trên 2877 người châu Á, độ tuổi từ 40-80, bao gồm cả những người tăng huyết áp (55,5%), ĐTĐ (33%), nồng độ cystatin C HT trung bình là 0,98±0,27 mg/L [43].

Nghiên cứu của Martin Magnusson và cộng sự (2010), nồng độ cystatin C huyết thanh ở những người không có HCCH là 0,7±0,1 mg/L (n=858, trong đó tỷ lệ ĐTĐ là 1,5%), người có HCCH (theo tiêu chuẩn NCEP-ATP III) nồng độ cystatin C là 0,8±0,1 mg/L (n=109, trong đó tỷ lệ ĐTĐ là 10,1%). Sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố tuổi và giới, tăng mỗi một độ lệch chuẩn của nồng độ cystatin C làm tăng nguy cơ HCCH với OR: 1,36 (1,13-1,65), p = 0,001. Tăng mỗi độ lệch chuẩn nồng độ cystatin C liên quan với nguy cơ BPDN (OR 1,23; 95% CI: 1,06-1,44, p=0,007). Tuy nhiên, tăng nồng độ cystatin C trong nghiên cứu này không liên quan tỷ lệ mới mắc ĐTĐ [91].

Nghiên cứu của Xin Ying và cộng sự (2017) trên 5866 đối tượng không có bệnh thận mạn, nồng độ cystatin C ở những người không có HCCH là 0,72 (0,61-0,86) mg/L (n=4334); nhóm có HCCH là 0,81 (0,69-0,96) mg/L (n=1532), p < 0,001. Cystatin C liên quan đến nguy cơ HCCH với OR: 3,334; 95% CI: 2,259-4,919; p < 0,001. Nồng độ cystatin C tương quan yếu với chỉ số vòng bụng (r=0,061; p < 0,0001), BMI (r=0,029; p < 0,05) [136].

Các nghiên cứu trên gợi ý rằng nồng độ cystatin C HT liên quan với đề kháng insulin, béo phì, tăng huyết áp, HCCH. Ngoài ra, nồng độ cystatin C cũng liên quan với tình trạng viêm và stress oxy hóa, đây là những yếu tố chính trong bệnh sinh của HCCH. Stress oxy hóa đã được chứng minh gây tăng tổng hợp cystatin-C mRNA và protein, điều này có thể phản ánh một đáp ứng bảo vệ tế bào với stress oxy hóa. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu đã cho thấy có mối liên hệ giữa tình trạng viêm mạn tính với tỷ lệ phát sinh ĐTĐ. Mối tương quan giữa tăng nồng độ cystatin C với sự xuất hiện ĐTĐ có thể được giải thích một phần bởi sự liên quan trực tiếp của cystatin C HT với các quá trình viêm, rối loạn chức năng nội mạc, do đó làm tăng nguy cơ ĐTĐ [91], [118], [124].

Đã có những thảo luận sâu hơn về cơ chế sinh học nhân quả đằng sau ảnh hưởng của các rối loạn chuyển hóa và tăng nồng độ cystatin C trong hơn thập kỷ qua. Cơ chế chính xác của vấn đề này vẫn chưa được hiểu rõ hết.

Cũng trong nghiên cứu của Martin Magnusson và cộng sự cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh có thể dự đoán HCCH trong tương lai. Tuy nhiên, không có mối liên hệ nhân quả giữa tăng nồng độ cystatin C và bất thường chuyển hóa glucose, thông qua chiết xuất DNA của gen *rs13038305* mã hóa cho cystatin C nằm trên nhiễm sắc thể 20 của 3105 đối tượng tham gia nghiên cứu trên. Alen chính của gen *rs13038305* không liên quan với tỷ lệ (OR: 1,00; 95% CI: 0,84–1,20; p = 0,990) và tần suất (OR: 1,13; 95% CI: 0,95–1,34; p = 0,160) của HCCH sau khi đã hiệu chỉnh tuổi, giới. Gen *rs13038305* cũng không liên quan với các thành tố của HCCH. Không có mối liên quan nào giữa *rs13038305* với cả tỷ lệ và tần suất ĐTĐ (OR: 1,01; 95% CI: 0,85–1,20; p = 0,891) sau khi hiệu chỉnh tuổi, giới. Các nghiên cứu khác của Shlipak và Svensson-Farbom cũng làm rõ quan điểm này [91]. Điều này có nghĩa rằng cystatin C tăng trong HCCH, kháng insulin, tăng glucose máu, tuy nhiên gen mã hóa cho cystatin C là *rs13038305* không tăng trong các tình trạng trên, sự tổng hợp cystatin C không tăng trong các tình huống trên [91].

Một vài nghiên cứu khác về gen *rs13038305* cho thấy tăng nồng độ cystatin C HT độc lập chức năng thận và các yếu tố nguy cơ của ĐTĐ, bệnh lý tim mạch. Nghiên cứu của Anna Kottgen và cộng sự (2009) trên 19877 người châu Âu, bệnh thận mạn với GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 không liên quan đến ảnh hưởng của gen *rs13038305* (OR: 0,94; 95% CI: 0,87 – 1,03; p = 0,18) [38]. Điều này có nghĩa rằng tăng nồng độ cystatin C là do giảm thải trừ bởi suy giảm chức năng thận, không tăng tổng hợp cystatin C trong suy thận [38], [91].

Tiền ĐTĐ là giai đoạn trung gian tăng glucose máu giữa glucose máu bình thường và ĐTĐT2. CKD đặc trưng bởi tình trạng albumin niệu hoặc sự suy giảm GFR < 60ml/phút/1,73m^2 là rất thường gặp ở những đối tượng được chẩn đoán ĐTĐ và có thể xảy ra trên đối tượng tiền ĐTĐ [49].

Nghiên cứu NHANES (1999-2006) trên 8188 người tham gia nghiên cứu cho thấy 39,6% những đối tượng ĐTĐ và 41,7% ĐTĐ không được chẩn đoán có CKD, trong khi đó nhóm tiền ĐTĐ có tỷ lệ CKD 17,7%. Tỷ lệ mắc CKD là 10,6% ở những người không có tình trạng tiền ĐTĐ hay ĐTĐ [73]. Điều này cũng góp phần giải thích sự tăng nồng độ cystatin C HT ở những đối tượng tăng glucose máu mạn do CKD.

Charumathi Sabanayagam và cộng sự phân tích dữ liệu từ nghiên cứu NHANES 1999-2002, trên 2033 đối tượng tuổi từ 20 trở lên, không có tình trạng béo phì, CKD và ĐTĐ; trong đó có 541 đối tượng tiền ĐTĐ. Nghiên cứu cho thấy có mối liên quan ý nghĩa giữa tăng nồng độ cystatin C và tiền ĐTĐ sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố tuổi, giới, chủng tộc và các yếu tố khác. So với khoảng tứ phân vị thấp nhất, OR đa biến của khoảng tứ phân vị cao nhất của nồng độ cystatin C là 2,08 (CI 95%: 1,09-3,97; p =0,02) [116].

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu nêu trên đều cho thấy nồng độ cystatin C HT tăng dần theo mức độ rối loạn glucose máu. Nồng độ cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ cao hơn nhóm glucose máu bình thường, nồng độ cystatin C ở nhóm ĐTĐT2 cao hơn nhóm tiền ĐTĐ…

Tăng nồng độ cystatin C trên các bệnh nhân rối loạn glucose máu là do liên quan với CKD, giảm độ thanh thải của thận. Tăng nồng độ cystatin C có liên quan với tình trạng kháng insulin, tăng huyết áp, HCCH, béo phì…nhưng không có quan hệ nhân quả giữa các tình trạng này.

4.1.2. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở các đối tượng nghiên cứu

Đánh giá lâm sàng chức năng thận là một trong những công việc thường quy và quan trọng trong y khoa. GFR được chấp nhận rộng rãi như là một chỉ số tốt nhất cho chức năng thận ở người bình thường cũng như người bệnh. Giá trị chính xác của GFR là cần thiết để đưa ra một quyết định tối ưu trong nhiều bối cảnh lâm sàng. Do đó, đo lường GFR là phương pháp thường dùng để đánh chức năng thận. Dựa vào GFR để chẩn đoán và phân độ giai đoạn CKD, tính toán độ thanh thải các thuốc... [33], [36], [76].

Có nhiều công thức ước đoán mức lọc cầu thận, nhưng trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ sử dụng các công thức CKD.EPI được Hội Thận học quốc tế KDIGO và Hòa Kỳ KDOQI khuyến cáo.

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ cystatin C HT với GFR. Mối tương quan này là chặt chẽ hơn khi so với creatinine ở cả 2 nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tính toán GFR theo các công thức ước đoán dựa vào cystatin C, creatinine HT đơn độc hoặc phối hợp cả 2. Riêng ở nhóm bệnh nhân ĐTĐT2 là nhóm có tỷ lệ biến chứng CKD có ý nghĩa, chúng tôi đo GFR bằng xạ hình thận với chất đồng vị phóng xạ ^{99m}**Tc-DTPA**, là tiêu chuẩn vàng trong tính toán GFR. Đây là một điểm khác biệt so với các nghiên cứu trong nước được thực hiện trước đây ở bệnh nhân ĐTĐT2 là GFR chỉ được tính toán qua các công thức ước đoán dựa vào creatinine và cystatin C.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy GFR ở nhóm tăng nồng độ cystatin C nhỏ hơn nhóm không tăng cystatin C ở cả nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2, $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lý và cộng sự (2012) ở ĐTĐT2, nồng độ cystatin C HT tương quan nghịch với GFR ước đoán ($r = -0,666$; $p < 0,01$), sự tương quan này chặt chẽ hơn so với creatinine ($r=-0,595$; $p < 0,01$) [12].

Nghiên cứu của Trần Thái Thanh Tâm và cộng sự (2017) trên 119 đối tượng sức khỏe bình thường hiến thận, nồng độ nồng độ cystatin C HT tương quan nghịch với GFR ($r = -0,51$; $p < 0,001$), sự tương quan này chặt chẽ hơn so với creatinine ($r=-0,49$; $p < 0,001$) [20].

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toản và cộng sự (2015) trên bệnh nhân ĐTĐT2 có tổn thương thận (albumin niệu và/hoặc giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m^2), nồng độ cystatin C HT tương quan nghịch với GFR ước đoán (r = - 0,77; p < 0,05) [24]. Nghiên cứu khác của Nguyễn Thị Lệ và cộng sự (2007) trên bệnh nhân ĐTĐT2 cũng cho kết quả tương tự, nồng độ cystatin C quan nghịch với GFR [11].

Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự. Nghiên cứu của AD. Rule và cộng sự (Hoa Kỳ 2006) trên 460 đối tượng khác nhau (người sức khỏe bình thường, có bệnh thận, ghép tạng), tuổi trung bình 51±15, nồng độ cystatin C 1,5±0,8 mg/L, nồng độ creatinine HT 1,6±0,9 mg/dl, GFR đo bằng Iothalamate là 57±29 ml/phút/1,73m^2; GFR (MDRD) là 55±24 ml/phút/1,73m^2. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ cystatin C tương quan mạnh với GFR (đo bằng Iothalamate) hơn so với creatinine ở cả 3 nhóm đối tượng nghiên cứu trên, hệ số tương quan của cystatin C ở nhóm người sức khỏe bình thường r^2= 0,382 so với 0,123; có bệnh thận r^2= 0,853 so với 0,77; ghép tạng r^2= 0,768 so với 0,671 của creatinine [115].

Nghiên cứu của Frans J. Hoek và cộng sự (Hà Lan 2003) trên 93 đối tượng nghi ngờ CKD (trong đó ĐTĐT2 là 30 bệnh nhân), GFR trung bình 81 (12,3-157 ml/phút/1,73 m^2), nồng độ cystatin C HT là 1,01 (0,53-5,09) mg/L, nồng độ creatinine là 73 (38-335) µmol/L. Nồng độ cystatin C HT tương quan nghịch chặt chẽ với GFR (r=-0,873; CI 95%: 0,828-0,907, p < 0,001) hơn so với creatinine (r=-0,80; CI 95%: 0,733-0,852, p < 0,001) [53].

Nghiên cứu khác của Michele Mussap và cộng sự (Italy 2002) trên 52 bệnh nhân ĐTĐT2, nồng độ cystatin C HT ở nhóm GFR > 80 ml/phút/1,73 m^2 là 0,73 (0,54-1,03) mg/L; GFR ≤ 80 ml/phút/1,73 m^2 là 1,12 (0,78-2,66) mg/L. Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ cystatin C với GFR (r=-0,84; p < 0,001) chặt chẽ hơn so với creatinine (r=-0,65; p < 0,001) [97].

Tiêu chuẩn vàng để tính GFR là đo độ thanh thải của các chất ngoại sinh như: inulin, ^{51}Cr-EDTA, iohexol, ^{125}I-iothalamate và ^{99c}Tc-DTPA… được bài tiết duy nhất tại thận. Tuy nhiên, kỹ thuật này ít khi được áp dụng vào thực hành lâm sàng một cách thường quy. Chính vì vậy, đo lường chất nội sinh trong máu hoặc nước tiểu được đào thải qua thận thường được sử dụng để ước tính GFR [126].

Trong thực hành lâm sàng, nồng độ creatinine và GFR ước đoán dựa vào creatinine hiện đang được sử dụng rộng rãi ở hầu hết các phòng xét nghiệm như là một xét nghiệm đầu tiên trong đánh giá chức năng thận. Tuy nhiên, creatinine không đặc trưng cho GFR, vì nồng độ của nó bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoài thận như tuổi tác, giới tính, chủng tộc, khối cơ, thuốc đang sử dụng, và chế độ ăn. Creatinine được lọc qua cầu thận (90%), không được tái hấp thu tại ống thận nhưng được bài tiết thêm tại nơi này (5-10%) [79], [128].

Hiện nay, cystatin C HT đã được đề xuất là dấu ấn sinh học thay thế cho creatinine để ước đoán GFR. Cystatinin C với đặc tính được tạo thành từ các tế bào có nhân trong cơ thể với một tốc độ hằng định, được lọc duy nhất bởi cầu thận, không được bài tiết bởi ống thận, tái hấp thu và thoái giáng hoàn toàn tại ống lượn gần, không có con đường vào lại tuần hoàn và ít bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoài thận như creatinine. Cystatin C được biết là một chất nội sinh hứa hẹn có thể thay thế creatinine trong ước đoán GFR với độ chính xác cao hơn, sớm hơn. Hơn nữa, cystatin C không phụ thuộc nhiều vào khối cơ, nó cho thấy sự ưu việt hơn creatinine trong đo lường chức năng thận ở nhóm bệnh nhân đặc biệt như là trẻ em, người lớn tuổi, và bệnh nhân có khối lượng cơ giảm [126], [128], [135].

Một tỷ lệ đáng kể những đối tượng ĐTĐT2 trải qua giai đoạn tiền ĐTĐ và có biểu hiện rối loạn chức năng thận, việc phát hiện CKD sớm rất quan trọng và từ đó can thiệp kịp thời để làm giảm sự tiến triển của suy thận, do đó có thể cải thiện chất lượng cuộc sống cũng như cơ hội sống còn. Vì vậy, cystatin C là dấu ấn chẩn đoán quan trọng để phát hiện CKD giai đoạn sớm ở những bệnh nhân với nồng độ creatinine chưa thay đổi [126].

Như vậy, trong nhiều nghiên cứu nêu trên ở các đối tượng khác nhau đều có thấy nồng độ cystatin C HT tương quan nghịch chặt chẽ với GFR tốt hơn so với creatinine HT. Các tác giả cũng đề xuất cystatin C là một chất nội sinh hứa hẹn có thể thay thế creatinine trong đánh giá GFR.

4.1.3. Các công thức ước đoán mức lọc cầu thận dựa vào creatinine, cystatin C huyết thanh và xạ hình thận

Hướng dẫn của KDIGO 2012 về đánh giá và quản lý CKD khuyến cáo rằng các bác sĩ lâm sàng sử dụng creatinine như là xét nghiệm ban đầu để ước đoán GFR. Ước đoán GFR bằng cystatin C hay đo lường GFR (xạ hình thận) là xét nghiệm cần thiết để đánh giá lại GFR nhằm đưa ra một quyết định lâm sàng đúng đắn [100].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ cystatin C tương quan nghịch chặt chẽ hơn với GFR so với creatinine ở cả 2 nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2. Ở nhóm ĐTĐT2, GFR ước đoán theo công thức CKD.EPI dựa vào cystatin C đơn độc hoặc phối hợp creatinine ($r=0,816$; $p < 0,001$) tương quan chặt chẽ với xạ hình thận hơn so với các công thức ước đoán chỉ dựa vào creatinine ($r=0,619$; $p < 0,001$).

Nghiên cứu của Trần Thái Thanh Tâm và cộng sự (2017) trên 119 đối tượng sức khỏe bình thường hiến thận cũng có kết quả tương tự, GFR ước đoán theo công thức CKD.EPI 2012 dựa vào cystatin C ($r=0,44$; $p < 0,001$) tương quan chặt chẽ với xạ hình thận hơn so với các công thức ước đoán dựa vào creatinine như CKD.EPI 2009 ($r=0,42$; $p < 0,001$) và công thức MDRD ($r=0,34$; $p < 0,001$). Công thức ước đoán GFR dựa vào cả cystatin C và creatinine tương quan chặt chẽ nhất với xạ hình thận ($r=0,57$; $p < 0,001$) [20].

Phân tích gộp dữ liệu từ 13 nghiên cứu đa trung tâm trên 1119 bệnh nhân CKD tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình 50±17, GFR đo được 70±41 ml/phút/1,73 m^2, Fan L., Lesley A. Inker và cộng sự (Hoa Kỳ 2012) cho thấy rằng công thức ước đoán GFR phối hợp giữa cystatin C với creatinine HT cho kết quả chính xác nhất hơn khi sử dụng cystatin C hoặc creatinine một mình. Công thức này như là một xét nghiệm dùng để xác định lại chẩn đoán tình trạng bệnh thận mạn [52], [76].

Nghiên cứu của Ying Zhu và cộng sự (Trung Quốc 2014) trên 788 đối tượng có hoặc không có CKD, tuổi 54 (41-65), GFR đo bằng xạ hình thận là 76,35 (59,03–92,50) ml/phút/1,73m^2, GFR ước đoán theo công thức CKD.EPI 2012 dựa vào cystatin C HT có mối tương quan thuận ($r=0,802$), diện tích dưới đường cong ROC (0,852) với GRF đo bằng xạ hình thận lớn hơn so với công thức ước đoán CKD.EPI 2009 dựa vào creatinine (r=0,789; ROC 0,845). Công thức ước đoán GFR dựa vào cả cystatin C và creatinine HT tương quan chặt chẽ hơn với xạ hình thận (r=0,829; ROC 0,879) [140].

Nghiên cứu khác của Boo Wee Teo và cộng sự (2014) trên 335 đối tượng CKD ở cộng đồng người châu Á từ nhiều sắc tộc cũng cho kết quả tương tự. Công thức ước đoán GFR dựa vào cả cystatin C và creatinine huyết thanh có độ sai lệch ít và độ chính xác cao so với GFR đo bằng xạ hình thận với hoạt chất ^{99}mTc-DTPA [42].

Hầu hết các phòng xét nghiệm ước đoán GFR dựa vào độ thanh thải creatinine huyết thanh. Mặc dù đã có nhiều công thức được đưa ra như Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI...và có sự chuẩn hóa về các phương pháp đo lường creatinine, tuy vậy GFR ước đoán vào creatinine vẫn còn có một số giới hạn, chưa dự đoán chính xác mức lọc thật sự của cầu thận. Creatinine bị ảnh hưởng nhiều bởi các tình trạng bệnh lý cấp tính, mạn tính, các yếu tố ngoài thận hơn so với cystatin C và các đặc tính lọc qua cầu thận, tái hấp thu ở ống thận như đã nêu ở trên. Vì vậy, creatinine không đại diện hoàn toàn cho GFR thực sự của cầu thận [76] [128].

Để phát hiện DKD, các hướng dẫn hiện hành khuyến cáo sàng lọc hằng năm sự bài xuất albumin niệu và GFR qua các công thức dựa vào creatinine và/hoặc cystatin C. Sử dụng công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C được khuyến cáo xác định lại GFR ước đoán dựa vào creatinine giảm nhẹ từ 45-60 mL/phút/1,73 m^2 mà không có bằng chứng tổn thương thận như albumin niệu, các tình trạng ảnh hưởng đến creatinine như bệnh nhân ĐTĐ bị cắt cụt chi gây mất khối cơ, các bệnh lý thần kinh. Ở bệnh nhân ĐTĐ, ước đoán GFR dựa vào creatinine có thể ước đoán quá mức GFR, đặc biệt bệnh nhân có GFR bình thường hoặc tăng lọc. Sai lệch này bị tác động bởi tăng glucose máu vào sự đo lường và giảm độ nhạy cảm của creatinine. Một vài công thức ước đoán dựa vào cystatin C đã được phát triển trên các cộng đồng khác nhau [27], [76], [126].

Cystatin C ít chịu ảnh hưởng của các yếu tố ngoài thận nên GFR ước đoán dựa vào cystatin C có nhiều ưu điểm hơn GFR ước đoán dựa vào creatinine ở bệnh nhân ĐTĐ. Từ những ý tưởng này, một vài nghiên cứu khác cũng được tiến hành để so sánh vài trò của công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C với creatinine ở bệnh nhân ĐTĐ. Rigalleau và cộng sự đề nghị đo lường nồng độ cystatin C cùng với creatinine HT trong đánh giá chức năng thận nhằm cải thiện chẩn đoán và phân tầng CKD, cũng như ước đoán GFR ở bệnh nhân ĐTĐ [112], [126].

Công thức MDRD và CKD-EPI 2009 là các công thức ước đoán GFR dựa vào creatinine được sử dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng [78]. Mặc dù các công thức này đơn giản, ít tốn kém, dễ thực hiện, được so sánh với phương pháp thanh thải, nhưng các công thức trên không ước đoán GFR một cách rõ ràng ở những đối tượng ĐTĐT2. Các công thức ước đoán GFR dựa vào creatinine không phải là một công thức tốt trong dự đoán rối loạn chức năng thận giai đoạn sớm ở ĐTĐT2 khi so sánh với GFR ước đoán dựa vào cystatin C HT [120].

Trong một nghiên cứu khác gần đây, Chudleigh và cộng sự đã so sánh GFR ước đoán được tính từ công thức dựa vào cystatin C so với công thức MDRD dựa vào creatinine đối chiếu với GFR được tính từ đồng vị (^{51}Cr-EDTA) trên 106 bệnh nhân ĐTĐT2 có albumin niệu bình thường. Công thức MDRD ước đoán GFR dưới mức so với GFR tính bằng phương pháp đồng vị, nhưng không có sự khác biệt giữa GFR ước đoán dựa vào cystatin C so với GFR tính từ đồng vị phóng xạ [126].

Một nghiên cứu mới đây của Oh S.J. và cộng sự đã tiến hành so sánh GFR ước đoán dựa vào cystatin C HT so với các công thức ước đoán dựa vào creatinine trong dự báo GFR đo bằng xạ hình thận ở bệnh nhân ĐTĐT2 theo tình trạng glucose máu. GFR ước đoán dựa vào cystatin C có độ chính xác hơn so với GFR ước đoán dựa vào creatinine ở tất cả bệnh nhân (HbA1c $\leq$ 75 và > 95 mmol/mol). GFR theo công thức MDRD ước đoán dưới mức so với GFR đo bằng xạ hình thận ở nhóm có HbA1c > 95 mmol/mol, tuy nhiên không có ý sự khác biệt có nghĩa thống kê giữa GFR ước đoán dựa vào cystatin C với GFR dựa vào xạ hình. Mặc dù GFR ước đoán dựa vào cystatin C trong nghiên cứu này không vượt trội hơn so với GFR ước đoán tính toán theo công thức MDRD ở nhóm bệnh nhân có HbA1c < 95 mmol/mol, nhưng GFR ước đoán dựa vào cystatin C lại hiệu quả hơn ở nhóm HbA1C > 95 mmol/mol [103]. GFR ước đoán dựa vào cystatin C cũng được chứng minh có mối liên quan chặt chẽ với tình trạng glucose máu và HbA1c ở bệnh nhân ĐTĐT2 trong nghiên cứu khác của Mathew và cộng sự, điều này cho thấy cystatin C là một dấu ấn được lựa chọn để phát hiện bệnh thận ở bệnh nhân ĐTĐT2. Trong thực hành lâm sàng, việc dự đoán GFR trở thành vấn đề cốt yếu ở bệnh nhân ĐTĐ kiểm soát glucose máu kém. Như vậy, tất cả những nghiên cứu trên đã cho thấy công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C là một công thức ước đoán chính xác hơn, mức độ chính xác này không thay đổi bởi nồng độ HbA1c cao [126].

Công thức ước đoán CKD.EPI dựa vào creatinine được phát triển với mục đích cải thiện sự ước đoán GFR dưới mức của công thức MDRD có hiệu quả kém khi ước đoán GFR trên đối tượng ĐTĐT2, đặc biệt là những đối tượng có mức GFR bình thường cao [120]. Điều này cũng được báo cáo trên quần thể không bị ĐTĐ. Nghiên cứu của Singla và cộng sự đánh giá vai trò của cystatin C như là một dấu ấn sinh học của tổn thương thận ở bệnh nhân ĐTĐT2 trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu. Nghiên cứu này cũng xác nhận rằng GFR ước tính theo cystatin C là một dấu ấn sinh học tốt để chẩn đoán giai đoạn sớm của DKD hơn GFR dựa vào creatinine [121]. Tuy nhiên, sự ưu việt của các công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C không vượt trội hơn so với công thức ước đoán MDRD và CKD.EPI dựa vào creatinine để chẩn đoán CKD ở bệnh nhân ĐTĐT2 trong nghiên cứu của Iliadis và cộng sự, công thức CKD-EPI dựa vào creatinine có vẻ là công thức tốt nhất để ước đoán GFR ở bệnh nhân ĐTĐT2 với chức năng thận bình thường GFR ≥ 90 ml/phút/1,73m^2 [62].

Gần đây nhất, một phân tích gộp của Amanda Veiga Cheuiche và cộng sự (2019) từ 23 nghiên cứu, bao gồm 7065 người tham gia, với 24 công thức ước đoán GFR được phân tích trong khoảng dao động rộng của GFR. Hầu hết các nghiên cứu đều khẳng định rằng các công thức ước đoán GFR chỉ dựa vào cystatin C hay phối hợp creatinine HT tương quan với GFR đo được bằng xạ hình thận trên bệnh nhân ĐTĐ [27].

Tóm lại, trong nghiên cứu của chúng tôi và hầu hết các nghiên cứu khác đều cho thấy GFR ước đoán dựa vào cystatin C hay phối hợp creatinine

HT tương quan tốt hơn với GFR đo bằng xạ hình thận ở đối tượng glucose máu bình thường và bệnh nhân ĐTĐT2.

4.2. NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ BỆNH THẬN ĐTĐ

Có nhiều yếu tố nguy cơ cho sự xuất hiện biến chứng bệnh thận ĐTĐ như: di truyền, tuổi, chủng tộc, tăng glucose máu, tăng huyết áp, béo phì, hút thuốc lá, tình trạng viêm…[44], [96], [107].

Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ khảo sát được một số yếu tố nguy cơ của của bệnh thận ĐTĐ, đây cũng là các yếu tố nguy cơ CKD và cũng là các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu.

Gần như không có sự tương quan và khác biệt giữa các số yếu tố nguy cơ bệnh thận ĐTĐ giữa nhóm không tăng và nhóm tăng nồng độ cystatin C HT ở nhóm tiền ĐTĐ, p > 0,05. Phân tích hồi quy logistic cho thấy không có yếu tố nguy cơ nào ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ.

Ở nhóm ĐTĐT2 có một số yếu tố như: tuổi, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ ở nhóm tăng nồng độ cystatin C cao hơn nhóm không tăng nồng độ cystatin C HT (p < 0,05) và tương quan mức độ yếu. Phân tích hồi quy logistic cho thấy các yếu tố như tuổi, albumin niệu là YTNC độc lập có ảnh hưởng đến sự tăng nồng độ cystatin C HT ở nhóm ĐTĐT2.

Các hướng dẫn điều trị hiện hành đều khuyến cáo kiểm soát các yếu tố bệnh nguyên cũng như các yếu tố nguy cơ để làm chậm sự phát triển và tiến triển của bệnh thận ĐTĐ cũng như bệnh thận mạn [31], [100]. Tuổi tác là yếu tố không thể can thiệp, như vậy ngoài việc kiểm soát các yếu tố bệnh nguyên thì can thiệp làm giảm albumin niệu là vấn đề cốt lõi trong thực hành lâm sàng để làm giảm sự tiến triển của DKD cũng như CKD.

4.2.1. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo giới tính ở các nhóm nghiên cứu

Tỷ lệ nam/nữ trong 3 nhóm nghiên cứu của chúng tôi là tương đồng không có sự khác biệt, p > 0,05.

Ở nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ, nồng độ cystatin C HT ở nữ giới thấp hơn nam giới, p < 0,05. Tuy nhiên ở nhóm ĐTĐT2, nồng độ cystatin C HT ở nữ giới và nam không có sự khác biệt, p > 0,05.

Nghiên cứu của Trần Thái Thanh Tâm và cộng sự (HCM 2017) trên 119 người sức khỏe bình thường, nồng độ cystatin C HT ở nam giới (48,7%) là 0,82±0,12 mg/L; nữ giới (51,3%) là 0,79±0,14 mg/L; $p > 0,05$ [20].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lệ, Trần Thị Liên Minh (HCM 2006), nồng độ cystatin C HT ở nữ giới ĐTĐT2 có albumin niệu vi lượng là 1,12±0,39 mg/L, nam giới là 1,29±0,33 mg/L. Sự khác biệt giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$ [11].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lý và cộng sự (Hà Nội 2012) ở bệnh nhân ĐTĐT2, nồng độ cystatin C HT nam giới là 3,94±5,79 mg/L; nữ giới là 3,39±3,46 mg/L, $p > 0,05$ [12].

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toản, Hoàng Trung Vinh (Hà Nội 2015), nồng độ cystatin C HT ở nam giới ĐTĐ có tổn thương thận là 1,52±0,76 mg/L, không tổn thương thận là 0,86±0,17 mg/L; nồng độ cystatin C HT ở nữ giới ĐTĐ có tổn thương thận là 1,51±0,80 mg/L, không tổn thương thận là 0,84±0,16 mg/L. Sự khác biệt giữa nồng độ cystatin C HT ở 2 giới trong cùng một mức độ tổn thương thận không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$ [24].

Trong số các yếu tố ngoài thận có thể ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C ở người bình thường như: tuổi, giới, BMI,… hầu hết các nghiên cứu trước đây đã cho thấy ở những người trưởng thành dưới 60 tuổi, nồng độ cystatin C ở nam cao hơn ở nữ, sự khác biệt này không còn sau 60 tuổi. Tuy nhiên, những kết quả này trái ngược nhau ở nhiều nghiên cứu, vì vậy nó không đưa ra được giá trị tham khảo về nồng độ cystatin C với giới tính [102].

Kiyoshi Ichihara và cộng sự (2007), nghiên cứu trên 596 đối tượng có sức khỏe bình thường độ tuổi từ 30-75, nồng độ cystatin C HT ở nam cao hơn nữ giới trung bình khoảng 0,083 mg/L, $p < 0,05$. Một phân tích dưới nhóm ở độ tuổi ≤ 50, nồng độ cystatin C ở nam là 0,754 mg/L, ở nữ giới là 0,685 mg/L. Nhóm tuổi > 50, nồng độ cystatin C ở nam là 0,844 mg/L, ở nữ giới là 0,806 mg/L. Sự khác biệt về nồng độ cystatin C giữa nam và nữ ở độ tuổi ≤ 50 là 20,5%; độ tuổi > 50 là 9,4% [72].

Dong-Dong Li, Meng-Na Zou và cộng sự (2012), nghiên cứu trên 4517 người có sức khỏe bình thường tuổi từ 8-89; nồng độ cystatin C HT trung bình là 0,845±0,122 mg/L; nồng độ cystatin C ở nữ (0,85±0,12 mg/L;

n=2244) cao hơn ở nam giới (0,84±0,12 mg/L; n=2273) có ý nghĩa thống kê, p < 0,05. Sự khác biệt giữa nồng độ cystatin C theo giới tính này nằm trong độ tuổi từ 30-60, p < 0,05. Không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C theo giới tính nhóm tuổi < 29 và nhóm tuổi > 60 tuổi, p > 0,05 [48].

Nghiên cứu khác của Leticia Schwerz Weinert và cộng sự (2010) trên 79 đối tượng sức khỏe bình thường, độ tuổi từ 18-70. Nồng độ cystatin C HT trung bình là 0,64±0,12 mg/L, nồng độ cystatin C ở nữ giới là 0,65±0,12 mg/L (n=54), ở nam giới là 0,62±0,12 mg/L (n=43), p > 0,05 [80].

Nghiên cứu Charumathi Sabanayagam và cộng sự phân tích dữ liệu từ nghiên cứu NHANES 1999-2002 trên 2033 đối tượng Hoa Kỳ tuổi từ 20 trở lên, nữ giới 47%, không có tình trạng béo phì, CKD và ĐTĐ; trong đó có 541 đối tượng tiền ĐTĐ. Nghiên cứu này cho thấy nữ giới liên quan với tăng nồng độ cystatin C HT (p=0,01), ở nam giới không có sự liên quan này (p=0,5) sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố tuổi, chủng tộc, BMI… [116].

Nghiên cứu của BK Myke-Mbata, SC Meludu và cộng sự (2018) trên 102 bệnh nhân ĐTĐT2 tuổi từ 40-80, nồng độ cystatin C ở nữ giới là 108,56±78,83 ng/ml (n=59), ở nam giới là 77±16,29 ng/ml (n=43), sự khác biệt ý nghĩa thống kê, p < 0,05 [98].

Nghiên cứu khác của Yanyun Hu, Fang Liu và cộng sự (2014) trên 937 bệnh nhân ĐTĐT2, tuổi trung bình 59,60±0,38. Nồng độ cystatin C HT là 1,20±0,02 mg/L, nồng độ cystatin C ở nữ giới là 1,16±0,02 mg/L (n=396) lớn hơn ở nam giới là 1,22±0,02 mg/L (n=541), p < 0,001 [138].

Eun Hee Sim và cộng sự (2016), nghiên cứu trên 1559 người Hàn Quốc ở cả 3 nhóm glucose máu bình thường, tiền ĐTĐ và ĐTĐT2 cho thấy nồng độ cystatin C HT ở nam giới (n=937) là 0,92±0,13 mg/L cao hơn ở nữ giới (n=622) là 0,84±0,13 mg/L; p < 0,001 [51].

Như vậy các nghiên cứu trong nước trên bệnh nhân ĐTĐT2 cho thấy nồng độ cystatin C HT ở nam giới cao hơn nữ giới, nhưng không khác biệt thống kê. Các nghiên cứu trên thế giới cho kết quả trái ngược về nồng độ cystatin C theo giới tính ở người bình thường cũng như bệnh nhân ĐTĐT2. Sự khác biệt về nồng độ cystatin C huyết thanh theo giới tính vẫn chưa được hiểu biết một cách rõ ràng, có thể một phần do tốc độ chuyển hóa tế bào ở nam và nữ khác nhau.

4.2.2. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo nhóm tuổi ở các đối tượng nghiên cứu

Tuổi tác là một yếu tố được biết đến có ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh. Theo một số tác giả, sau 50 tuổi bắt đầu có sự tăng dần nồng độ cystatin C HT theo tuổi [36].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về độ tuổi giữa các nhóm nghiên cứu. Không có sự tương quan giữa tuổi và nồng độ cystatin C. Không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C trong các nhóm tuổi ở nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ. Tuy nhiên ở ĐTĐT2, nhóm tăng nồng độ cystatin C huyết thanh có độ tuổi cao hơn nhóm không tăng nồng độ cystatin C.

Nghiên cứu của Trần Thái Thanh Tâm và cộng sự (HCM 2017) trên 119 đối tượng có sức khỏe bình thường với độ tuổi trung bình là $46,2\pm10,7$ tuổi (21-65), nồng độ cystatin C HT trung bình ở nhóm tuổi < 40 là $0,76\pm0,13$ mg/L; nhóm tuổi 40-49 là $0,80\pm0,14$ mg/L; nhóm tuổi ≥ 50 là $0,83\pm0,13$ mg/L. Nồng độ Cystatin C ở nhóm tuổi ≥ 50 tăng hơn so với nhóm < 40 tuổi với $p < 0,05$ [20].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lệ, Trần Thị Liên Minh (HCM 2006) trên 369 người trưởng thành có sức khỏe bình thường, cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C HT giữa các nhóm tuổi 18-29 và nhóm tuổi 30-39; nhưng từ nhóm tuổi từ 40 trở lên nồng độ Cystatin C HT tăng cao hơn 2 nhóm này có ý nghĩa thống kê ở cả nữ giới và nam giới, $p < 0,05$ [11].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lý và cộng sự (Hà Nội 2012) ở bệnh nhân ĐTĐT2, nồng độ Cystatin C HT ở nhóm tuổi ≤ 45 và nhóm > 45 tuổi không có sự khác biệt thống kê, $p > 0,05$ [12].

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toản, Hoàng Trung Vinh và cộng sự (Hà Nội 2015), tuổi trung bình của nhóm ĐTĐT2 không có tổn thương thận là $57,8\pm10,9$ tuổi (n=69); nhóm có tổn thương thận là $62,4\pm11,5$ tuổi (n=136). Nồng độ cystatin C HT tăng dần theo tuổi ở bệnh nhân ĐTĐT2 không có tổn thương thận, $p < 0,05$; nồng độ cystatin C HT tăng dần theo tuổi ở các bệnh nhân ĐTĐT2 có tổn thương thận ở các nhóm tuổi ≤ 70 tuổi [24].

Nghiên cứu của Anna Kottgen và cộng sự trên 7596 người trong cộng đồng chung tuổi từ 12 trở lên trong nghiên cứu NHANES II (2008), nồng độ cystatin C HT tăng dần theo tuổi có ý nghĩa theo tuổi ở cả 2 giới từ sau 20 tuổi. Nồng độ cystatin C trung bình là 0,89 (0,88-0,91) mg/L, nồng độ cystatin C ở nam giới là 0,92 mg/L, cao hơn ở nữ 0,87 mg/L, p < 0,001 [37].

Kết quả nghiên cứu Dong-Dong Li, Meng-Na Zou và cộng sự (2012), nghiên cứu trên 4517 người có sức khỏe bình thường tại Trung Quốc tuổi từ 8-89; nồng độ cystatin C HT trung bình là 0,845±0,122 mg/L. Nồng độ cystatin C cũng tăng dần theo tuổi có ý nghĩa sau 19 tuổi trở lên [48].

Hye Jeong Kim và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 601 bệnh nhân ĐTĐT2 chưa có biến chứng thận, cho thấy tuổi bệnh nhân tăng dần theo các khoảng tứ phân vị nồng độ cystatin C HT (từ Q1-Q4), p < 0,001 [59]. Nghiên cứu khác của Jie Zhao và cộng sự (2016) trên 411 bệnh nhân ĐTĐT2 cũng cho thấy nồng độ cystatin C tăng dần theo tuổi, p < 0,001 [67].

Tuổi tác cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi nồng độ cystatin C. Nồng độ cystatin C HT cao được phát hiện ở trẻ sơ sinh một tháng tuổi bất kể giới tính, cân nặng, chiều cao. Nồng độ cystatin C giảm nhanh từ khi sinh cho đến 1 tuổi và trở về giá trị bình thường như người trưởng thành lúc 4 tuổi, sau đó nó vẫn không thay đổi cho đến 50 tuổi. Các nghiên cứu trên người trưởng thành cho thấy tuổi có ảnh hưởng ý nghĩa lên nồng độ cystatin C, giá trị tham khảo khác biệt gặp sau độ tuổi 50-60. Sau khoảng 50 tuổi, sự gia tăng cystatin C theo sau sự GFR do tuổi. Sự thay đổi sinh học của cystatin C trong mỗi người khỏe mạnh là ít, khoảng 5-7% [38], [102], [121].

Yannick Stephan và cộng sự (2017) khảo sát sự thay đổi nồng độ cystatin C theo tuổi trong thời gian 4 năm theo dõi trên 5066 người tham gia nghiên cứu tuổi từ 50-107. Kết quả nghiên cứu cho thấy vai trò của cao tuổi như là một yếu tố sinh lý liên quan đến nguy cơ rối loạn chức năng thận, những người lớn tuổi có nồng độ cystatin C HT cao hơn tại thời điểm nghiên cứu và tăng hơn sau 4 năm theo dõi [137].

Sự liên quan giữa người lớn tuổi và nguy cơ rối loạn chức năng thận có thể bao gồm cả các vấn đề về lâm sàng và hành vi. Người cao tuổi nhạy cảm với các triệu chứng trầm cảm, thay đổi sinh hóa hệ thống, BMI cao, ít hoạt động thể lực, đa bệnh tật, tình trạng viêm hệ thống, vì vậy liên quan đến tăng nồng độ cystatin C HT [137].

Trong nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy có sự liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và độ tuổi như những nghiên cứu trích dẫn trên. Có thể trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự phân bố đồng đều số lượng đối tượng nghiên cứu trong các nhóm tuổi.

4.2.3. Nồng độ cystatin C huyết thanh theo chỉ số khối cơ thể, tình trạng béo phì dạng nam

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù các đối tượng nghiên cứu trong các nhóm có sự khác biệt về BMI, VB nhưng không có sự khác biệt nồng độ cystatin C HT ở nhóm BPDN và nhóm không BPDN dựa vào chỉ số vòng bụng, cũng không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm tăng cân và không tăng cân theo chỉ số BMI trên nhóm chứng, tiền ĐTĐ và ĐTĐT2. Không có sự tương quan giữa nồng độ cystatin C với BMI, vòng bụng ở cả 2 nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2.

Nghiên cứu của Trần Thái Thanh Tâm và cộng sự (HCM 2014) trên 60 đối tượng có sức khỏe bình thường với độ tuổi từ 18-62, tình nguyện hiến thận tuổi trung bình là 46,2±10,7; nồng độ cystatin C HT tương quan thuận mức độ yếu với cân nặng ($r=0,139$; $p=0,289$) và BMI ($r=0,06$; $p=0,647$) [19].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lý và cộng sự (Hà Nội 2012), nồng độ cystatin C HT không có sự khác nhau giữa các nhóm BMI, $p > 0,05$ [12].

Nghiên cứu của Nadia Naour và cộng sự (2009) ở những người không bị ĐTĐ, nồng độ cystatin C HT ở nhóm không béo phì (n=237, BMI ≤ 25 kg/m^2) là 0,89±0,009 mg/L nhỏ hơn ở nhóm béo phì (n=248, BMI ≥ 30 kg/m^2) là 0,96±0,009 mg/L, $p < 0,001$ [99].

Anoop Shankar và cộng sự (2011), nghiên cứu dựa trên các dữ liệu từ nghiên cứu NHANES (1999-2002) trên 2583 đối tượng từ 20 tuổi trở lên không bị CKD (8% trong số này có ĐTĐ), cho thấy có sự liên quan giữa BMI và tăng nồng độ cystatin C HT (> 1 mg/L) sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố liên quan, với OR: 1,56; CI 95%: 1,06–2,29; $p < 0,001$ ở nhóm thừa cân BMI từ 25-29 kg/m^2; OR: 2,53; CI 95%: 1,79–3,58; $p < 0,001$ ở nhóm béo phì BMI ≥ 30 kg/m^2 [39].

Nghiên cứu của Xin Ying và cộng sự (2017) trên 5866 người Trung Quốc không bị ĐTĐ và CKD, nồng độ cystatin C HT tương quan yếu với BMI ($r=0,029$; $p < 0,001$) và vòng bụng ($r=0,061$; $p < 0,001$) [136].

Trái ngược với các nghiên cứu trên, nghiên cứu của Hye Jeong Kim và cộng sự (2018) thực hiện trên 601 bệnh nhân ĐTĐT2 chưa có biến chứng thận, cho thấy BMI không liên quan với nồng độ cystatin C huyết thanh theo các khoảng tứ phân vị (từ Q1-Q4), $p = 0,365$ [59].

Eun Hee Sim và cộng sự (2016), nghiên cứu trên 1559 người Hàn Quốc, chỉ số vòng bụng và BMI tăng dần theo các khoảng tứ phân vị cystatin C HT ở cả 3 nhóm nghiên cứu: nhóm glucose máu bình thường (n=1109); tiền ĐTĐ (n=339), và ĐTĐT2 (n=111), $p < 0,001$ [51].

Cystatin C được tạo thành từ các tế bào có nhân trong cơ thể với một tốc độ hằng định, do đó nó ít bị ảnh hưởng bởi tuổi, giới, khối cơ như creatinine. Nghiên cứu của Eric L. Knight và cộng sự (2004) trên 8058 người tham gia tuổi từ 28-75, tuổi trung bình 49±13, nam giới 50%, trong đó tỷ lệ ĐTĐ là 4%, béo phì BMI ≥ 30 kg/m^2 là 15%, nồng độ cystatin C HT trung bình là 0,80±0,21 mg/L; kết quả cho thấy có sự tương quan yếu giữa nồng độ cystatin C HT với tuổi ($r=0,41$; $p < 0,001$), cân nặng ($r=0,22$; $p < 0,001$), chiều cao ($r=0,08$; $p < 0,001$) [50].

Tăng chỉ số BMI được biết đến liên quan với CKD. Mối liên quan giữa béo phì và CKD có thể qua trung gian nhiều cơ chế sinh học bao gồm các yếu tố thể dịch, tình trạng viêm, stress oxy hóa, rối loạn chức năng nội mạc. Tình trạng béo phì theo chỉ số BMI có thể liên quan với sự hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm và hệ thống renin-angiotensin, lắng đọng lipid, tăng lọc cầu thận, và tăng tái hấp thu natri ở thận dẫn đến tổn thương, giảm chức năng thận. Các nghiên cứu sâu hơn nữa về các cơ chế này sẽ cung cấp những hiểu biết hơn về mối liên quan giữa béo phì, bệnh thận mạn và các yếu tố liên quan. Một sự giải thích khác cho sự liên quan giữa BMI cao và tăng cystatin C là sự tăng sản xuất Cystatin C từ sự gia tăng mô mỡ [39], [99].

Như vậy, trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả trong nước không cho thấy có mối liên quan giữa BMI, vòng bụng với nồng độ cystatin C HT ở cả 3 nhóm nghiên cứu, mặc dù có sự khác biệt về tình trạng thừa cân theo BMI, béo phì dạng nam ở 3 nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên, các nghiên cứu ngoài nước cho kết quả trái ngược.

4.2.4. Nồng độ cystatin C theo tình trạng tăng huyết áp ở các nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng huyết áp ở nhóm ĐTĐT2 cao hơn các nhóm khác, $p < 0,05$. Nồng độ cystatin C HT không liên quan với tình trạng tăng huyết áp ở nhóm chứng và nhóm tiền ĐTĐ. Nhóm ĐTĐT2 nồng độ cystatin C liên quan với tình trạng huyết áp, có sự tương quan yếu giữa HATT, HATTr với nồng độ cystatin C.

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toản, Hoàng Trung Vinh (Hà Nội 2015) trên các bệnh nhân ĐTĐT2 có tổn thương thận [ACR (+) và/hoặc GFR < 60 ml/phút], nồng độ cystatin C HT tăng cao hơn ở nhóm tăng huyết áp ($1,65 \pm 0,84$ mg/L) so với nhóm không tăng huyết áp ($1,14 \pm 0,37$ mg/L), $p < 0,05$ [24].

Các nghiên cứu trong nước ít đề cập đến mối liên quan giữa tăng huyết áp và nồng độ cystatin C HT. Tuy vậy, nhiều tác giả trên thế giới đã đề cập đến liên quan giữa nồng độ cystatin C HT với tình trạng tăng huyết áp cũng như các bệnh lý tim mạch.

Carmen A. Peralta và cộng sự (2006) nghiên cứu trên 906 đối tượng trong cộng đồng chung, cho thấy có sự liên quan giữa HATT với cystatin C HT, tăng $1,19 \pm 0,55$ mmHg liên quan với tăng 0,4 mg/L Cystatin C, $p = 0,03$; HATTr không liên quan với nồng độ cystatin C [45]. Nghiên cứu của Rao và cộng sự (2008) trên bệnh nhân ĐTĐT2 cho thấy nồng độ cystatin C HT tương quan với HATT ($r=0,354$; $p < 0,001$) và HATTr ($r=0,189$; $p < 0,001$) [110].

Cũng trong nghiên cứu của Anoop Shankar và cộng sự (2011) dựa trên các dữ liệu từ nghiên cứu NHANES (1999-2002) trên 2583 đối tượng từ 20 tuổi trở lên không bị CKD (8% trong số này có ĐTĐ, nữ giới 50,2%), cho thấy có sự liên quan giữa tăng nồng độ cystatin C HT và tăng huyết áp ở phụ nữ nhưng không liên quan ở nam giới sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố nguy cơ bệnh thận. Phân tích hồi quy đa biến, cho thấy nguy cơ tăng huyết áp của nồng độ cystatin C HT ở khoảng tứ phân vị thứ 4 (0,97 mg/L) so với khoảng tứ phân vị thứ 1 (< 0,76 mg/L), chỉ số OR 2,04 (1,13–3,69), $p=0,02$ ở phụ nữ; OR 0,86 (0,53–1,41), $p=0,51$ ở nhóm nam giới [39].

Nghiên cứu của Xin Ying và cộng sự (2017) trên 5866 người Trung Quốc không bị ĐTĐ và CKD, huyết áp tâm thu và tâm trương ở nhóm tứ phân vị của nồng độ cystatin C HT cao nhất (Q4: 0,90-1,81 mg/L) lớn hơn ở nhóm tứ phân vị nhỏ nhất (Q1: 0,33-0,63 mg/L), p < 0,001 [136].

Eun Hee Sim và cộng sự (2016), nghiên cứu trên 1559 người Hàn Quốc, HATT và HATTr tăng dần theo các khoảng tứ phân vị cystatin C ở cả 3 nhóm nghiên cứu: nhóm glucose máu bình thường (n=1109); nhóm tiền ĐTĐ (n=339), và ĐTĐT2 mới phát hiện (n=111), p < 0,001 [51].

Nghiên cứu của Hye Jeong Kim và cộng sự (2018) trên 601 bệnh nhân ĐTĐT2 chưa có biến chứng thận, cho thấy HATT tăng dần theo các khoảng tứ phân vị cystatin C HT (từ Q1 đến Q4), p < 0,001. Tỷ lệ tăng huyết áp ở khoảng tứ phân vị Q4 (≥ 0,95 mg/L) cao hơn Q1 (≤ 0,65 mg/L), p < 0,001 [59].

Như vậy trong hầu như các nghiên cứu đều cho thấy có sự liên quan tăng nồng độ cystatin C huyết thanh và tình trạng tăng huyết áp.

Ngoài ra, nghiên cứu Karine Sahakyan và cộng sự (Wisconsin 2011) trên 795 bệnh nhân ĐTĐ từ 11 nước, cho thấy nồng độ cystatin C HT tại thời điểm nghiên cứu liên quan với nguy cơ cộng dồn 15 năm tần suất xuất hiện tăng huyết áp (Harzard Ration: 3,43; CI 95%: 1,36-8,63), nồng độ cystatin C ở nhóm tăng huyết áp cao hơn nhóm không tăng huyết áp, p < 0,01. Có thể sự liên quan giữa cystatin C với tăng huyết áp là kết quả của nhiều quá trình bệnh lý khác nhau. Nồng độ cao cystatin C đã được chứng minh liên quan trực tiếp với xơ vữa động mạch và tình trạng viêm mạn tính. Một vài nghiên cứu đã cho thấy có sự liên kết giữa tình trạng viêm mạn tính với tần suất tăng huyết áp ở cộng đồng chung. Các tình trạng này liên quan đến tăng huyết áp hệ thống. Tăng huyết áp cũng là nguyên nhân thường gặp của CKD [69].

Yu Kyung Chung và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 523 bệnh nhân ĐTĐT2 cho thấy nồng độ cystatin C HT liên quan có ý nghĩa với tình trạng xơ vữa dưới mức lâm sàng, xơ cứng động mạch. Điều này gợi ý rằng tăng cystatin C HT là một dấu ấn có giá trị cho nguy cơ bệnh lý tim mạch. Tăng nồng độ cystatin C đã được biết đến song hành với giảm chức năng thận. Giảm GFR được chấp nhận là yếu tố nguy cơ tim mạch. Hơn nữa, tình trạng xơ cứng động mạch đã được chứng minh liên quan có ý nghĩa với tăng nồng độ cystatin C HT ở những bệnh nhân với chức năng thận bình thường và giảm nhẹ [141].

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác đều cho thấy có mối liên quan giữa tăng nồng độ cystatin C và tăng huyết áp.

4.2.5. Nồng độ cystatinin C huyết thanh và tình trạng kiểm soát glucose, thời gian phát hiện bệnh ở nhóm ĐTĐT2

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về nồng độ glucose huyết tương, HbA1c ở nhóm tăng và nhóm không tăng nồng độ cystatin C, không có mối tương quan giữa nồng độ cystatin C và tình trạng kiểm soát glucose máu theo chỉ số HbA1c ($r=-0,275$, $p > 0,05$) ở 3 nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên ở ĐTĐT2, nồng độ cystatin C ở nhóm HbA1c < 7% lớn hơn nhóm HbA1c ≥ 7%, $p < 0,05$.

Ở nhóm bệnh nhân ĐTĐT2 trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ cystatin C HT tăng dần theo sự suy giảm GFR và tương quan nghịch với GFR ($r=-0,728$, $p < 0,001$), tỷ lệ bệnh thận mạn với GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 là 30,66%. Khi bệnh nhân có biểu hiện bệnh thận mạn với GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 thường có tình trạng thiếu máu do thận giảm tiết erythropoietin, thiếu hụt vitamin B12, thiếu sắt, hội chứng ure máu cao…vì vậy chỉ số HbA1c thường thấp hơn ở những người thiếu máu. Dó đó HbA1c thường không phải là chỉ số trung thực để đánh giá tình trạng kiểm soát ĐTĐ ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn có thiếu máu. Tình trạng thiếu máu tăng dần theo sự giảm GFR [100].

Các biến chứng của ĐTĐ nói chung và DKD nói riêng tăng theo thời gian mắc bệnh ĐTĐ, thậm chí ngay cả khi glucose máu được kiểm soát tốt thì các biến chứng mạn của tăng glucose máu có thể xảy ra [41].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ cystatin C tăng dần theo các khoảng thời gian phát hiện bệnh ĐTĐT2 ($p < 0,05$) và có mối tương quan mức độ vừa với thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ ($r=0,368$; $p<0,001$).

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toản, Hoàng Trung Vinh (Hà Nội 2015) trên các bệnh nhân ĐTĐT2 với albumin niệu vi lượng, nồng độ cystatin C HT tăng cao hơn ở nhóm có thời gian phát hiện bệnh ≥ 5 năm (1,18 ± 0,47 mg/L) so với nhóm có thời gian phát hiện bệnh < 5 năm (0,98 ± 0,30 mg/L). Không có sự khác biệt về nồng độ cystatin C HT ở nhóm HbA1c < 7,5% (1,4 ± 0,6 mg/L) và nhóm HbA1c ≥ 7,5% (1,7 ± 0,77 mg/L), p > 0,05 [24].

Nghiên cứu của Jie Zhao và cộng sự (2016) trên 411 bệnh nhân ĐTĐT2 cho thấy nồng độ cystatin C HT tương quan thuận mức độ yếu với thời gian phát hiện ĐTĐ (r=0,156; p< 0,05), tương quan nghịch với Hemoglobin (r=-0,264; p < 0,001) [67].

Nghiên cứu khác của Hye Jeong và cộng sự (2018) trên 601 bệnh nhân ĐTĐT2 cũng cho thấy thời gian phát hiện ĐTĐ tăng dần theo các khoảng tứ phân vị nồng độ cystatin C từ Q1(≤ 0,65 mg/L) đến Q4 (≥ 0,95 mg/L) (p< 0,001), chỉ số HbA1c ở khoảng tứ phân vị Q1 cystatin C là 10,5 (9,7–12,3) % nhỏ hơn Q4 là 9,9 (8,4–11,4)% (p < 0,001) [59].

Nghiên cứu của Yanyun và cộng sự (2014) trên 937 bệnh nhân ĐTĐT2 cho thấy nồng độ cystatin C HT tương quan thuận mức độ yếu với thời gian phát hiện ĐTĐ (r=0,219; p< 0,001), tương quan nghịch với HbA1c (r=-0,068; p < 0,05) [138].

Như vậy các nghiên cứu đều cho thấy nồng độ cystatin C HT tương quan thuận với thời gian phát hiện ĐTĐ, nhưng có sự tương quan nghịch giữa nồng độ cystatin C và HbA1c.

4.2.6. Nồng độ cystatinin C huyết thanh và tình trạng lipid máu ở nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy gần như không có mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với lipid máu ở cả 2 nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2.

Eun Hee Sim và cộng sự (2016), nghiên cứu trên 1559 người Hàn Quốc, nồng độ cholesterol, triglyceride, LDL-c tăng dần và nồng độ HDL-c giảm dần theo các khoảng phân vị cystatin C (Q1-Q5), p < 0,001) [51].

Nghiên cứu của Xin Ying và cộng sự (2017) trên 5866 người Trung Quốc không bị ĐTĐ và CKD, nồng độ triglyceride, LDL-c tăng dần và nồng độ HDL-c giảm dần theo các khoảng phân vị cystatin C (Q1-Q4), p < 0,001) [136].

Còn trong nghiên cứu của Yu Kyung Chung và cộng sự (2017) trên 523 bệnh nhân ĐTĐT2 không cho thấy mối tương quan giữa nồng độ cystatin C với cholesterol, HDL-c, LDL-c [141]. Nghiên cứu khác của Jie Zhao và cộng sự (2016) trên 411 bệnh nhân ĐTĐT2 cũng cho thấy nồng độ cystatin C HT không liên quan với nồng độ cholesterol, triglyceride, LDL-c, HDL-c [67].

Bệnh thận mạn liên quan với tình trạng rối loạn chuyển hóa lipoprotein, tăng triglyceride và LDL-c, tích lũy apolipoprotein B và giảm HDL-c. Những rối loạn này liên quan với stress oxy hóa và tình trạng viêm ở bệnh thận mạn. Điều này sẽ dẫn đến rối loạn chức năng tế bào và cuối cùng tổn thương vi mạch ở bệnh nhân đái tháo đường [39], [99].

4.3. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG DỰ BÁO BỆNH THẬN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Bệnh thận đái tháo đường cũng như bệnh thận mạn thường được chẩn đoán dựa vào sự tăng bài xuất albumin niệu và/hoặc giảm GFR < 60 ml/phút/1,73 m^2 hằng định [31], [70], [87].

4.3.1. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo bài xuất albumin niệu

4.3.1.1. Tình trạng albumin niệu và tăng glucose máu

Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) và Hội Thận học quốc tế KDIGO khuyến cáo đo lường albumin niệu và GFR ít nhất mỗi năm một lần ở bệnh nhân ĐTĐ để sàng lọc DKD [31], [71], [100].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tiền ĐTĐ với bài xuất albumin niệu ở mức A2 là 19,77%; không có trường hợp nào ở mức A3. Bài xuất albumin niệu ở ĐTĐT2 với mức A1 là 38,69%; mức A2 là 34,31%; ở mức A3 là 27,00%.

Nhiều tác giả trong nước cũng đã có nhiều nghiên cứu về tình trạng albumin niệu, bệnh thận mạn ở các đối tượng tăng glucose máu.

Trần Nam Quân (2015), nghiên cứu trên 252 đối tượng tăng glucose máu phát hiện lần đầu cho thấy tỷ lệ albumin niệu ở người tiền ĐTĐ mới phát hiện là 13,5%, ĐTĐT2 là 18,3% [16]. Nghiên cứu của Trần Thị Ngọc Thư, Nguyễn Hải Thủy (2012), tỷ lệ albumin niệu vi lượng ở ĐTĐT2 là 38,9% [22]. Nghiên cứu của Lê Tuyết Hoa (2019) trên ĐTĐT2, tỷ lệ albumin niệu vi lượng là 30,8%; albumin niệu đại lượng 8,6%; 6,2% giảm GFR [6]. Nghiên cứu của Lê Tiến, Nguyễn Thị Nhạn (2019), tỷ lệ albumin niệu vi lượng ở ĐTĐT2 là 45,2%, albumin niệu đại lượng là 18,1% [23]. Nghiên cứu Vũ Công Nghĩa (2018), tỷ lệ ACR (+) ở ĐTĐT2 là 82,9% [13].

Nghiên cứu của Weiping Jia và cộng sự (2009) trên 3714 người Thượng Hải, Trung Quốc, tuổi trung bình 64,4 ± 11,4. Tỷ albumin niệu vi lượng ở đối tượng tiền ĐTĐ là 17,4%; ĐTĐ là 22,8%. Tỷ lệ albumin niệu đại lượng ở đối tượng tiền ĐTĐ là 1,1%; ĐTĐ 3,4%. Tỷ lệ bệnh thận mạn (ACR ≥ 30 mg/g và/hoặc GFR < 60ml/phút/1,73m^2) ở đối tượng tiền ĐTĐ là 21%; ĐTĐ là 29,6% [131].

Markus MRP và cộng sự (2017), phân tích trên 2713 đối tượng không có tiền sử ĐTĐ, tuổi từ 31-82, từ nghiên cứu KORA F4 (Augsburg, Đức). Tỷ lệ albumin niệu vi lượng ở đối tượng IFG là 9,7%; IGT là 5,8%; cả IFG và IGT là 8,5%; ĐTĐ không được chẩn đoán là 13,2%. Tỷ lệ CKD (ACR ≥ 30 mg/g và/hoặc GFR < 60ml/phút/1,73m^2) ở đối tượng IFG là 15%; IGT là 13,2%; cả IFG và IGT 19,8%; ĐTĐ không được chẩn đoán là 28,1% [88].

Khoảng 3 thập kỷ trước, bài xuất albumin niệu được xem là có vai trò chính trong chẩn đoán và điều trị bệnh thận ĐTĐ ở cả bệnh nhân ĐTĐ típ 1 và 2. Albumin niệu vi lượng ban đầu được dự đoán sẽ tiến triển đến albumin niệu đại lượng sau đó, và dự đoán sự giảm GFR [60].

Tiền ĐTĐ cũng liên quan với CKD, điều này gợi ý rằng liên quan giữa tăng glucose máu và CKD có thể không có ngưỡng và điểm bắt đầu như bệnh lý võng mạc ĐTĐ. Một vài nghiên cứu tiến cứu đã chứng minh có mối liên quan giữa tình trạng đề kháng insulin như béo phì, HCCH và CKD. Những đối tượng tiền ĐTĐ có tình trạng đề kháng insulin giống như bệnh nhân ĐTĐ. Kháng insulin có thể là một trong những mắt xích sinh lý giữa tiền ĐTĐ và CKD, nó liên quan với tăng CKD, tổn thương thận biểu hiện bởi protein niệu. Hơn nữa, đề kháng insulin cũng kích hoạt tăng huyết áp, điều này góp phần gây nên CKD. Do đó, diễn tiến tự nhiên của CKD trong tăng glucose máu nhưng chưa đạt ngưỡng ĐTĐ, tổn thương thận với albumin niệu và giảm GFR cũng có thể đến trước giai đoạn tăng lọc cầu thận. Hơn nữa, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tăng glucose máu mức độ chưa phải là ĐTĐ cũng liên quan với những thay đổi về mô bệnh học như dày lên lan tỏa màng đáy mao mạch cầu thận…giống như những quan sát thấy được ở DKD [93], [113].

4.3.1.2. Liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với bài xuất albumin niệu

Bệnh thận ĐTĐ và CKD là vấn đề sức khỏe toàn cầu. Các hướng dẫn lâm sàng gần đây đều kết hợp albumin niệu và ước đoán GFR để định nghĩa và phân độ giai đoạn CKD. Tuy nhiên, các hướng dẫn xác định rằng sự tiến triển của CKD chỉ dựa vào thay đổi GFR và không quan tâm đến vai trò và/hoặc theo dõi thường xuyên albumin niệu. Thay đổi albumin niệu có thể xem như là một chỉ số sớm cho sự tiến triển và các biến chứng của CKD hơn là GFR, nhưng sự liên quan này không được chứng minh đầy đủ, hạn chế này thường gặp ở DKD [68], [69].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và bài xuất albumin niệu, cũng như khả năng dự đoán albumin niệu ở các đối tượng tiền ĐTĐ.

Tuy nhiên, ở nhóm ĐTĐT2, có sự tương quan giữa nồng độ cystatin C và bài xuất albumin niệu (r=0,59; p < 0,001), sự liên quan này chặt chẽ hơn so với creatinine (r=0,55; p < 0,001). Cystatin C cũng có khả năng dự đoán albumin niệu với độ nhạy (54,76%), độ đặc hiệu (94,34%), diện tích dưới đường cong ROC (ROC 0,793, p < 0,001) cao hơn creatinine (45,24%; 86,79%; 0,677).

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toản, Hoàng Trung Vinh (Hà Nội 2015); và Nguyễn Thị Lý và cộng sự (Hà Nội 2012) cũng cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh tăng dần theo mức độ bài xuất albumin niệu ở bệnh nhân ĐTĐT2, p < 0,05 [12], [24].

Cũng trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Lý và cộng sự (Hà Nội 2012) cho thấy có mối tương quan thuận rất chặt chẽ giữa nồng độ cystatin C HT với albumin niệu (r=0,925, p < 0,01) và tương quan nghịch với GFR (r=-0,666, p < 0,01) ở bệnh nhân ĐTĐT2. Các tương quan này là chặt chẽ hơn so với dấu ấn sinh học truyền thống là creatinine [12].

Tuy vậy còn rất ít nghiên cứu trong cũng như ngoài nước đề cập đến mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh ở đối tượng tiền ĐTĐ với các rối loạn chức năng thận.

Nghiên cứu của Vikas Garg và cộng sự (2015), nồng độ cystatin C HT ở nhóm tiền ĐTĐ với bài xuất albumin niệu bình thường là 124,90±984,57 ng/ml nhỏ hơn nhóm albumin niệu (+) là 160,75±62,68 ng/ml, p < 0,05 [129].

Nghiên cứu của Yun Kyung Jeon và cộng sự (2011) trên 332 bệnh nhân ĐTĐT2, nồng độ cystatin C HT tăng dần theo mức độ bài xuất albumin niệu bình thường, vi lượng và đại lượng với nồng độ lần lượt tương ứng là 0,91±0,26; 1,05±0,38; 2,04±1,19 mg/L (p < 0,001). Nồng độ cystatin C tương quan với mức độ bài xuất albumin niệu (r = 0,555, *p* < 0,001) [142].

Các nghiên cứu khác của N.A. Yarkova (2013) trên 97 bệnh nhân ĐTĐT2 cũng cho thấy nồng độ cystatin C HT tăng dần theo mức độ bài xuất albumin niệu bình thường, vi lượng và đại lượng với nồng độ lần lượt tương ứng là 1,12 (0,95-1,29); 1,29 (0,92-1,39); 1,8 (1,3-2,3) mg/L (p < 0,01). Tương quan giữa nồng độ cystatin C với mức độ bài xuất albumin niệu vi lượng (r=0,13; p=0,06) [139].

Nghiên cứu tiến cứu của Lee B-W và cộng sự (2007, n=320), Jeong Seon Yoo và cộng sự (2011, n=1058) ở bệnh nhân ĐTĐT2, cho thấy nồng độ cystatin C phản ánh tình trạng albumin niệu chính xác hơn creatinine HT, cystatin C HT tăng dần theo mức độ bài xuất albumin niệu, p < 0,001 [66].

Trong hơn 3 thập kỷ qua, bài xuất albumin niệu được thừa nhận là có vai trò trung tâm trong chẩn đoán và quản lý CKD và DKD. Tuy nhiên, bài xuất albumin niệu có thể bị ảnh hưởng bởi một vài yếu tố như nồng độ peptide lợi tiểu nhĩ (ANP), arginine vasopressin, angiotensin II, aldosterone, glucose máu, và huyết áp trung bình động mạch. Albumin có thể bị thoái giáng do sự hoạt hóa của các proteases nội sinh đường tiểu. Sự biến thiên albumin trong mỗi cá thể là khá cao. Hơn nữa, sự bài xuất albumin niệu là thay đổi, trong khi sự giảm GFR là thường tiến triển. [66], [85].

Mặc dù các con đường dẫn đến DKD đã được xác định khá rõ ràng, tuy vậy gần đây ngày càng có nhiều báo cáo về tỷ lệ giảm GFR trong khi bài xuất albumin niệu là bình thường ở cả bệnh nhân ĐTĐ típ 1 và 2 [58]. Trong số 301 bệnh nhân ĐTĐT2 tham gia nghiên cứu ở Australia và 1179 bệnh nhân từ nghiên cứu NHANES có giảm GFR < 60 mL/phút/1,73 m^2, tỷ lệ albumin niệu âm tính lần lượt tương ứng là 39% và 36%. Nghiên cứu

NHANES có 29,8% giảm GFR mà vắng mặt cả albumin niệu và bệnh lý võng mạc ĐTĐ [56], [101].

Do đó, các nhà nội tiết học nỗ lực tìm kiếm một phương pháp khác để đo lường và ước đoán tốt hơn tổn thương thận sớm ở bệnh nhân ĐTĐ trước khi có sự xuất hiện albumin niệu.

Gần đây, cystatin C huyết thanh đã được đề xuất là một dấu ấn sinh học nội sinh chẩn đoán tốt hơn tổn thương chức năng thận giai đoạn sớm, đặc biệt trên bệnh nhân ĐTĐ và người cao tuổi. Cystatin C với nhiều đặc tính sinh học như đã nêu trên, được xem xét có thể thay thế creatinine trong đánh giá chức năng thận [54], [110], [142].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở các đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐT2 ngay cả với mức bài xuất albumin niệu trong giới hạn bình thường, nồng độ cystatin C HT cũng đã tăng cao hơn nhóm chứng. Nồng độ cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ với bài xuất albumin niệu bình thường là 0,92 ± 0,11 mg/L, nồng độ cystatin C ở nhóm ĐTĐT2 với albumin niệu bình thường là 0,93 ± 0,20 mg/L, đều cao hơn nhóm chứng 0,84±0,09 mg/L, p < 0,05. Điều này chứng tỏ đã có sự biến đổi nồng độ cystatin C xảy ra sớm hơn ngay cả khi chưa xuất hiện albumin niệu ở các đối tượng rối loạn glucose máu này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích hồi quy logistic cũng cho thấy nồng độ cystatin C là yếu tố duy nhất ảnh hưởng đến bài xuất albumin niệu (OR 46,688, p =0,004) ở nhóm ĐTĐT2.

Theo quan niệm trước đây, biểu hiện sớm nhất của bệnh thận ĐTĐ là sự xuất hiện của lượng nhỏ albumin trong nước tiểu, hay còn gọi là microalbumin niệu (albumin niệu vi lượng). Tuy nhiên, một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân ĐTĐT2 có thể tổn thương thận với GFR < 60 ml/phút/1,73 m^2 mà bài xuất albumin niệu bình thường. Điều này gợi ý rằng có một dấu ấn sinh học có thể xuất hiện trước các dấu ấn truyền thống của bệnh thận mạn ở bệnh nhân ĐTĐ như albumin niệu và creatinine huyết thanh. Nó có thể được sử dụng để phát hiện bệnh thận giai đoạn sớm khi albumin niệu chưa xuất hiện [126]. Một nghiên cứu gần đây của Rao và cộng sự, đã cho thấy nồng độ của cystatin C HT có liên quan với tổn thương thận dưới mức lâm sàng và có thể được xem là một dấu hiệu sớm của bệnh thận ở đối tượng ĐTĐT2 trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu. Nồng độ cystatin C HT ở bệnh nhân ĐTĐT2 với albumin niệu bình thường cao hơn nhóm chứng không bị ĐTĐ [110].

Nghiên cứu khác của Surendar và cộng sự cũng cho thấy rằng nồng độ cystatin C HT tăng dần có ý nghĩa từ nhóm glucose máu bình thường đến nhóm IGT, ĐTĐT2 với albumin niệu bình thường, và ĐTĐT2 với albumin niệu vi lượng; điều này cũng chứng tỏ rằng cystatin C có thể phát hiện sớm tổn thương thận trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu (r=0,43; p < 0,001) [124]. Cũng trong nghiên cứu này cho rằng định lượng nồng độ cystatin C giúp tiên lượng sự xuất hiện của DKD với albumin niệu bình thường (bệnh thận giai đoạn sớm). Một nghiên cứu khác của Singla và cộng sự, cũng báo cáo cystatin C HT là một công cụ hữu dụng và là phương pháp thực hành để đánh giá tổn thương thận ở bệnh nhân ĐTĐT2 trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu vi lượng, bệnh cầu thận giai đoạn sớm, v.v… [121], [126].

Nghiên cứu khác của Uslu và cộng sự cho thấy nồng độ cystatin C HT gia tăng trong nhóm albumin niệu bình thường và nhóm albumin niệu vi lượng so với nhóm chứng. Biểu đồ đường cong ROC của kết quả nghiên cứu này cho thấy nồng độ cystatin C có độ nhạy cao hơn so với creatinine HT và đạt được tiêu chuẩn để phát hiện rối loạn tại cầu thận, ống thận và được xem như là một dấu ấn sàng lọc sớm DKD [126].

Trong một nghiên cứu gần đây, Suzuki và cộng sự cũng nghiên cứu hiệu quả của cystatin C HT như là một dấu ấn sớm của DKD và CKD ở người Nhật bị ĐTĐT2. Kết quả của nghiên cứu thấy rằng nồng độ cystatin C HT tăng dần theo mức độ bài xuất albumin niệu (p < 0,05), tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C theo các tình trạng albumin niệu là 28%; 54,8% và 80% tương ứng lần lượt ở các nhóm bệnh nhân có albumin niệu bình thường, vi lượng, và đại lượng, khi so sánh với tăng creatinine HT ở các nhóm tương tự là 5,7%; 19% và 40%. Điều này chứng tỏ rằng creatinine chỉ gia tăng có ý nghĩa ở giai đoạn albumin niệu đại lượng tương ứng với tỷ lệ bất thường là 40%, trong khi đó cystatin C đã gia tăng có ý nghĩa ở giai đoạn albumin niệu vi lượng với tỷ lệ là 54,8% [125].

Tương tự với cystatin C huyết thanh, nồng độ cystatin C niệu cũng là một dấu ấn sinh học cho tổn thương thận giai đoạn sớm ở bệnh nhân ĐTĐT2 [135]. Trong một nghiên cứu gần đây của Vikas Garg và cộng sự, nồng độ cystatin C niệu tăng cao hơn có ý nghĩa ở nhóm albumin niệu vi lượng so với nhóm albumin niệu bình thường ở cả các đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐT2. Nồng độ cystatin C niệu tương quan thuận với ACR ở đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐT2 [126], [129].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu nêu trên đều cho thấy nồng độ cystatin C HT tăng dần theo mức độ bài xuất albumin niệu từ bình thường đến vi lượng và đại lượng ở các đối tượng tăng glucose máu. Cystatin C tương quan chặt chẽ với albumin niệu hơn so với creatinine. Ở bệnh nhân ĐTĐT2, cystatin C có khả năng dự báo sự xuất hiện albumin niệu. Nồng độ cystatin C HT là một dấu ấn sinh học tốt hơn creatinine trong đánh giá tổn thương thận giai đoạn sớm, ngay cả khi albumin niệu chưa xuất hiện.

4.3.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm mức lọc cầu thận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cystatin C HT có độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn creatinine trong chẩn đoán giảm nhẹ GFR (60 ≤ GFR < 90 ml/phút/1,73m^2) và giảm GFR < 60ml/phút/1,73m^2 ở cả nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2 theo các công thức ước đoán cũng như xạ hình thận. Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong chẩn đoán giảm GFR gần như cao trên mức 0,9; p < 0,001.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lý và cộng sự (2012) trên bệnh nhân ĐTĐT2, với điểm cắt GFR < 90 ml/phút diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C HT là 0,667 lớn hơn creatinine là 0,559 (p<0,05). Với điểm cắt GFR < 60 ml/phút, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C là 0,893 lớn hơn creatinine là 0,826 (p < 0,05) [12].

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toản và cộng sự (2015) trên bệnh nhân ĐTĐT2 có tổn thương thận (albumin niệu và/hoặc giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m^2), giá trị chẩn đoán tổn thương thận dựa vào cystatin C (ROC 0,841; p < 0,05) lớn hơn creatinine (ROC 0,778; p < 0,05) [24].

Nghiên cứu khác của Nguyễn Thị Lệ và cộng sự (2007) trên bệnh nhân ĐTĐT2 cũng cho kết quả tương tự, nồng độ Cystatin C HT có độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán giảm GFR cao hơn so với creatinine [11].

Tuy nhiên các nghiên cứu trên ở bệnh nhân ĐTĐT2, GFR chỉ được ước đoán qua các công thức hoặc độ thanh thải creatinine. Trong nghiên cứu của chúng tôi GFR được đo bằng xạ hình thận với hoạt chất DTPA, được xem là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá GFR.

Nghiên cứu của Frans J. Hoek và cộng sự (Hà Lan) trên 93 đối tượng nghi ngờ CKD (trong đó ĐTĐT2 là 30 bệnh nhân), độ nhạy và độ đặc hiệu của cystatin C HT trong chẩn đoán giảm GFR tại điểm cắt 90 ml/phút/1,73 m^2 là 76,9%; 89,1%; diện tích dưới đường cong ROC là 0,932 (ROC của creatinine là 0,877). Độ nhạy, độ đặc hiệu của cystatin C HT trong chẩn đoán giảm GFR tại điểm cắt 60 ml/phút/1,73 m^2 là 97,7%; 67%; diện tích dưới đường cong ROC là 0,963 (ROC của creatinine là 0,924) [52].

Nghiên cứu khác của Michele Mussap và cộng sự (Ý 2002) trên 52 bệnh nhân ĐTĐT2, độ nhạy và độ đặc hiệu của cystatin C HT trong chẩn đoán giảm GFR tại điểm cắt 80 ml/phút/1,73m^2 là 97%, 81%, so với creatinine là 62%, 89% [97].

Nghiên cứu của Yun Kyung Jeon và cộng sự (Hàn Quốc 2011) trên 332 bệnh nhân ĐTĐT2 cũng cho thấy cystatin C HT có độ nhạy, độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán giảm GFR. Với điểm cắt cystatin C là 1,06 mg/L trong chẩn đoán giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 có độ nhạy 81%, độ đặc hiệu 87,1%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,906 (95% CI: 0,865-0,947) [142]. Nghiên cứu khác của Zhang và cộng sự ở bệnh nhân ĐTĐT2 cũng cho thấy rằng giá trị chẩn đoán giảm GFR < 90 ml/phút/1,73m^2 của cystatin C với diện tích dưới đường cong ROC là 0,915 cao hơn so với creatinine 0,902 ($p < 0,01$) [144].

Nghiên cứu khác của Suzuki và cộng sự (Nhật 2012) ở 352 bệnh nhân ĐTĐT2 cho thấy cystatin C HT có độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn creatinine trong chẩn đoán bệnh thận mạn ở tất cả các giai đoạn và các mức độ bài xuất albumin niệu khác nhau, đặc biệt trong các giai đoạn sớm I, II của bệnh nhân CKD [125].

Như vậy, hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy rằng cystatin C HT có giá trị chẩn đoán giảm GFR chính xác hơn creatinine HT với độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong ROC cao hơn.

Một kết quả khác trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự biến đổi sớm nồng độ cystatin C huyết thanh ngay cả khi GFR bình thường hoặc giảm nhẹ. Ở nhóm tiền ĐTĐ, nồng độ cystatin C ở nhóm giảm nhẹ GFR 60-

89 ml/phút/1,73m^2 là 1,02±0,08 mg/L, cao hơn nhóm chứng là 0,84±0,09 mg/L, $p < 0,05$. Nhóm ĐTĐT2, nồng độ cystatin C ở nhóm GFR bình thường > 90 ml/phút/1,73m^2 là 0,88 (0,80-0,96) mg/L cũng đã cao hơn nhóm chứng là 0,85 (0,79-0,91) mg/L, $p < 0,05$. Trong khi đó nồng độ creatinine trong các nhóm có GFR như trên chưa có sự khác biệt so với nhóm chứng, $p > 0,05$.

Hiện nay creatinine được sử dụng phổ biến với vai trò là một dấu ấn để đánh giá chức năng thận trong thực hành lâm sàng, nhưng lại thiếu hiệu quả trong phát hiện sớm CKD ở những đối tượng ĐTĐ. Trong nghiên cứu mới đây của Temesgen Fiseha và cộng sự, có đến hơn 56,5% bệnh nhân ĐTĐ bị CKD lại có mức creatinine HT bình thường. Creatinine HT không có khả năng phát hiện sớm suy giảm của GFR vì nồng độ creatinine chỉ tăng trên giới hạn bình thường khi suy giảm chức năng thận khoảng 50%, điều này chứng tỏ rằng GFR đã thay đổi trước khi nồng độ creatinine HT bắt đầu bất thường [126]. Nhiều bằng chứng khác cũng cho thấy nồng độ cystatin C HT có thể tăng sớm hơn creatinine HT sau khi GFR giảm xuống. Cũng trong nghiên cứu của Mussap và cộng sự trên 52 đối tượng ĐTĐT2, nồng độ cystatin C HT gia tăng sớm một cách có ý nghĩa hơn so với creatinine khi GFR giảm từ 120 xuống 20 ml/phút/1,73m^2 [97].

Một nghiên cứu khác của Nabil A. El-Kafrawy và cộng sự cũng đã cho rằng cystatin C là một dấu ấn tối ưu hơn creatinine HT trong ước đoán GFR ở bệnh nhân ĐTĐT2 có suy giảm chức năng thận, đặc biệt là ở những trường hợp có "khoảng mù creatinine", nghĩa là mức lọc thật sự của cầu thận đã giảm nhưng creatinine vẫn trong giới hạn bình thường [126]. Nghiên cứu của Pucci và cộng sự, nồng độ cystatin C gia tăng từng bước có ý nghĩa tương ứng với sự suy giảm của GFR, giá trị chẩn đoán của cystatin C HT (89% và 92%) tốt hơn so với creatinine HT và GFR ước tính từ creatinine [108]. Vì vậy, bất kỳ sự thay đổi nào của GFR đều phản ánh sự thay đổi sớm của cystatin C khi mà ước đoán GFR dựa vào creatinine chưa thay đổi [126].

Một tỷ lệ lớn bệnh nhân ĐTĐT2 trải qua giai đoạn tiền ĐTĐ và có thể đã có tổn thương thận, việc chẩn đoán sớm và quản lý CKD cũng như làm chậm tiến triển suy thận để cải thiện biến chứng là vô cùng quan trọng. Trong nghiên cứu của MacIsaac và cộng sự (UK 2007) trên 251 bệnh nhân

ĐTĐ, cho thấy nồng độ cystatin C HT có giá trị như là một công cụ sàng lọc để phát hiện CKD giai đoạn nhẹ (GFR < 90 ml/phút/1,73 m^2) với độ nhạy 98,1%; độ đặc hiệu 89,8%; diện tích dưới đường cong ROC 97,9% tại điểm cắt cystatin C > 0,89 mg/L hoặc phát hiện CKD giai đoạn vừa (GFR < 60 ml/phút/1,73 m^2) với độ nhạy 90,2%, độ đặc hiệu 79,8%, diện tích dưới đường cong ROC 92,3% tại điểm cắt cystatin C ≥ 1,1 mg/L khi so sánh với creatinine (p < 0,05), điều này nhấn mạnh khả năng sàng lọc CKD giai đoạn nhẹ hoặc vừa ở những đối tượng ĐTĐ bằng phương pháp định lượng cystatin C đơn thuần [84]. Nghiên cứu của Walczak và cộng sự (Poland 2009) trên 152 bệnh nhân ĐTĐ (34 ĐTĐ típ 1, 118 ĐTĐT2) cũng đưa ra những ưu điểm của cystatin C so với creatinine trong phát hiện sớm CKD ở bệnh nhân ĐTĐ, khi mà GFR ước đoán vẫn còn trong giới hạn bình thường hoặc tăng lọc, thì nồng độ cystatin C HT có thể được sử dụng để phát hiện sớm sự suy giảm chức năng thận [130].

Một khía cạnh khác trong nghiên cứu của chúng tôi, chẩn đoán CKD dựa vào GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 theo công thức thức CKD.EPI dựa vào cystatin C phát hiện thêm 11,68% trường hợp CKD so với ước đoán dựa vào creatinine.

Cũng trong nghiên cứu Phạm Quốc Toản và cộng sự (2015), ước đoán GFR dựa vào cystatin C huyết thanh phát hiện thêm 29,4% bệnh nhân CKD (GFR < 60 ml/phút/1,73m^2) so với ước đoán GFR dựa vào creatinine HT [24].

Cũng như nồng độ cystatin C huyết thanh, GFR ước đoán dựa vào cystatin C HT cũng đươc khuyến cáo là một công cụ lâm sàng có khả năng phát hiện bệnh lý cầu thận ở bệnh nhân có mức albumin niệu bình thường (bệnh cầu thận giai đoạn sớm) cũng như dự báo sự tiến triển của bệnh cầu thận ở bệnh nhân có albumin niệu bình thường, vi lượng và đại lượng. Trong nghiên cứu của Yarkova và cộng sự đã phát hiện tỷ lệ CKD theo GFR ước đoán dựa vào cystatin C HT < 60 ml/phút/1,73 m^2 là 34,3% ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ với albumin niệu bình thường; 37% ở nhóm albumin niệu vi lượng cao hơn so sánh với 17,1% và 15,2% khi GFR được ước tính bởi công thức MDRD dựa vào creatinine. Tỷ lệ giảm GFR < 90 ml/phút/1,73 m^2 được xác định là 82,9% ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ có albumin niệu bình thường và 93,5% ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ có albumin niệu vi lượng sử dụng công thức ước đoán dựa vào cystatin C so với 57,1% và 47,8% sử dụng công thức ước đoán MDRD dựa vào creatinine. Từ kết quả này, Yarkova và cộng sự đã kết luận rằng việc xác định sớm giai đoạn của DKD, thậm chí giai đoạn trước khi xuất hiện albumin niệu, bằng công thức ước đoán dựa vào cystatin C HT là chính xác hơn so với công thức MDRD dựa vào creatinine HT [139]. Nghiên cứu khác của Lee B-W và cộng sự cũng cho thấy nồng độ cystatin C và GFR ước đoán dựa vào cystatin C HT liên quan với sự xuất hiện và tiến triển của DKD ở bệnh nhân ĐTĐT2 với albumin niệu vi lượng, kết quả này chứng tỏ cystatin C có thể là một dấu ấn có ích trong việc phát hiện tổn thương thận giai đoạn sớm. Nồng độ cystatin C huyết thanh liên quan có ý nghĩa thống kê với tất cả giai đoạn bệnh thận ĐTĐ. Từ những kết quả này, các tác giả đã kết luận rằng cystatin C HT tăng sớm hơn creatinine HT trong sự xuất hiện và tiến triển của bệnh thận ĐTĐ ở bệnh nhân ĐTĐT2, và GFR ước đoán dựa vào cystatin C có giá trị hơn GFR ước đoán dựa vào creatinine HT khi tiên đoán giai đoạn abumin niệu vi lượng [74].

Mặc dù tất cả những nghiên cứu đã gợi ý rằng cystatin C là một dấu ấn sinh học hứa hẹn của rối loạn chức năng thận. Vấn đề quan trọng là chứng minh những ưu điểm của cystatin C liên quan với các kết cục lâm sàng của bệnh nhân. Các bằng chứng đã cho thấy cystatin C khi phối hợp với các dấu ấn truyền thống của CKD khác như albumin niệu, ước đoán GFR dựa vào creatinine cải thiện được khả năng dự đoán các biến chứng. Cystatin C ít bị ảnh hưởng của các yếu tố ngoài thận, do đó nó cũng là một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn để phát hiện, tiên lượng những kết cục lâm sàng nặng nề ở những bệnh nhân ĐTĐ. Nghiên cứu của Tsai và cộng sự đã cho thấy tỷ lệ suy thận cao hơn ở những bệnh nhân ĐTĐ sử dụng công thức ước đoán GFR tính theo cystatin C khi so với creatinine (tỷ lệ lần lượt là 20% và 16,5%). Nhiều bệnh nhân ĐTĐ đã được phân loại lại từ chức năng thận bình thường khi ước đoán GFR dựa vào creatinine chuyển thành nhóm giảm chức năng thận khi ước tính GFR bằng cystatin C, điều này cũng có mối quan hệ mật thiết với biến chứng ĐTĐ như bệnh lý võng mạc ĐTĐ. Trong nghiên cứu này, mối liên hệ giữa GFR tính theo cystatin C với tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong do tim mạch là chặt chẽ hơn khi so với ước tính dựa vào creatinine [126].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích hồi quy đa biến logistic các yếu tố ảnh hưởng đến bệnh thận ĐTĐ với GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 (hay CKD, DKD) cho thấy chỉ có cystatin C HT là yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất có khả năng dự đoán bệnh thận ĐTĐ ở nhóm ĐTĐT2 (OR 46,583; p < 0,05), còn creatinine huyết thanh thì không.

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toản và cộng sự (2015) trên 205 bệnh nhân ĐTĐ, cũng cho thấy tăng nồng độ cystatin C là yếu tố nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến tổn thương thận ở bệnh nhân ĐTĐ (OR 66,55; CI 95%: 9,97-444,3; p < 0,05), trong khi đó creatinine không có liên quan, p < 0,05 [24].

Nghiên cứu của Yun Kyung Jeon và cộng sự (2010) cho thấy cystatin C HT là yếu tố độc lập dự báo giảm GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 ở bệnh nhân ĐTĐT2 với bài xuất albumin niệu bình thường (OR: 14,6; CI 95%: 4,79-44,52, p < 0,001) [142].

Gần đây hơn nữa, Meda E. Pavkov và cộng sự đã so sánh giá trị của cystatin C, creatinine HT với GFR để dự báo ESRD ở bệnh nhân ĐTĐT2 và sự gia tăng của albumin niệu. Các tác giả đã cho thấy cystatin C HT là một yếu tố dự đoán cho ESRD tốt hơn so với creatinine HT, và có khả năng dự đoán vượt trội hơn creatinine HT ở những đối tượng có GFR bình thường hoặc bình thường cao, tác giả cũng khuyến cáo cystatin C có thể là một dấu ấn phân tầng sớm bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển đến suy thận [92].

Tóm lại, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như kết quả của các tác giả khác đều cho thấy nồng độ cystatin C cũng như các công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C có thể dự báo chính xác albumin niệu, giảm GFR và DKD hơn so với creatinine. Nồng độ cystatin C biến đổi sớm trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu, ngay cả khi creatinine huyết thanh và GFR dựa vào creatinine còn trong giới hạn bình thường.

Như vậy, các dấu ấn sinh học nội sinh chẩn đoán rối loạn chức năng thận ở giai đoạn sớm là vô cùng quan trọng để có những can thiệp kịp thời với mục tiêu làm chậm sự tiến triển và suy giảm chức năng thận cũng như giảm các biến cố lâm sàng của CKD cũng như DKD. Cystatin C gia tăng nhanh hơn creatinine sau khi có sự suy giảm của GFR và phát hiện chính xác sự thay đổi sớm của GFR. Nồng độ của cystatin C HT còn gia tăng trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu vi lượng, do đó có thể được sử dụng để phát hiện tổn thương thận ở những bệnh nhân có albumin niệu bình thường. Ngoài ra, cystatin C HT có độ nhạy, độ đặc hiệu, ROC cao hơn so với creatinine trong chẩn đoán albumin niệu, giảm GFR. Vì vậy được xem là công cụ có giá trị sàng lọc cũng như chẩn đoán tốt tổn thương thận ở bệnh nhân tăng glucose máu mạn.

Trong một số nghiên cứu khác cho thấy cystatin C có thể dự đoán được nguy cơ tiến triển đến ESRD, biến cố tim mạch, bệnh lý tim mạch, tổn thương mạch máu chi dưới, các biến chứng vi mạch như bệnh lý võng mạc, bệnh lý thần kinh ở bệnh ĐTĐT2. Do đó cần có thêm nhiều nghiên cứu trong nước để đánh giá khả năng của cystatin C liên quan đến sự xuất hiện và tiến triển của DKD và tiên đoán các biến chứng khác ở bệnh nhân tăng glucose máu mạn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 338 đối tượng bao gồm 115 đối tượng có glucose máu và GFR bình thường, 86 đối tượng tiền ĐTĐ và 137 bệnh nhân ĐTĐT2, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân tiền ĐTĐ, ĐTĐT2

- Nồng độ cystatin C tăng dần từ nhóm tiền ĐTĐ đến ĐTĐT2 so với nhóm chứng, nồng độ tương ứng lần lượt là 0,84±0,09; 0,92±0,12; 1,01 (0,88-1,44) mg/L, $p < 0,001$. Tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C ở nhóm ĐTĐT2 là 47,45% cao hơn nhóm tiền ĐTĐ là 20,9%, $p < 0,001$.

- GFR ở nhóm tăng nồng độ thấp hơn nhóm không tăng nồng độ cystatin C ở cả 2 nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2, $p < 0,05$. GFR ở nhóm ĐTĐT2 thấp hơn nhóm tiền ĐTĐ, $p < 0,05$.

- Nhóm tiền đái tháo đường:

  o Nồng độ cystatin C tương quan nghịch với GFR ước đoán theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C (r=-0,843; $p < 0,01$) chặt chẽ hơn so với creatinine (r=-0,632; $p < 0,01$).

- Nhóm đái tháo đường típ 2:

  o Nồng độ cystatin C tương quan nghịch với GFR ước đoán (r=-0,832, $p < 0,001$), xạ hình thận (r=-0,728, $p < 0,001$). Các sự tương quan này mạnh hơn so creatinine.

  o GFR ước đoán theo các công thức dựa vào cystatin C đơn độc hoặc phối hợp với creatinine tương quan thuận rất chặt chẽ với xạ hình thận (r=0,816; $p < 0,001$) hơn so với creatinine (r=0,754; $p < 0,001$).

2. Liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ bệnh thận ĐTĐ

- Không có mối liên quan giữa nồng độ cystatin C với một số YTNC bệnh thận ĐTĐ ở nhóm tiền ĐTĐ, $p > 0,05$.

- Tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ cystatin C với HATT (r=0,292; $p < 0,001$), HATTr (r=0,19; $p < 0,05$) và thời gian phát hiện bệnh (r=0,368; $p < 0,001$). Tuổi (OR 1,081, 95% CI: 1,02-1,14; p=0,008) và ACR (OR 1,02; 95% CI: 1,01-1,04; p=0,001) là các YTNC độc lập ảnh hưởng đến tăng nồng độ cystatinin C ở nhóm ĐTĐT2.

3. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo bệnh thận ĐTĐ

3.1. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo albumin niệu

- Nồng độ cystatin C không có giá trị dự báo albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ, $p > 0,05$.

- Nồng độ cystatin C tại điểm cắt 1,27 mg/L có giá trị dự báo tăng bài xuất albumin niệu với độ nhạy 54,76%; độ đặc hiệu 94,34%; ROC 0,793 cao hơn so với creatinine ở ĐTĐT2, $p < 0,001$.

- Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với ACR ($r=0,59$; $p < 0,05$) cao hơn creatinine huyết thanh ($r=0,55$; $p < 0,05$) ở ĐTĐT2.

3.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm mức lọc cầu thận

- Nhóm tiền đái tháo đường:

o Nồng độ cystatin C tại điểm cắt 0,97 mg/L có độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 94,0%, ROC 0,922 cao hơn creatinine trong dự đoán giảm nhẹ GFR, $p < 0,01$.

- Nhóm đái tháo đường típ 2:

o Cystatin C có độ nhạy, độ đặc hiệu, ROC cao hơn creatinine trong dự báo giảm nhẹ GFR theo công thức ước đoán (80%, 94%, ROC 0,936, $p < 0,001$) tại điểm cắt 0,93 mg/L và xạ hình thận (69,2%; 83,1%; ROC 0,814; $p < 0,001$) tại điểm cắt 0,97 mg/L.

o Cystatin C có độ nhạy, độ đặc hiệu, ROC cao hơn creatinine trong dự báo GFR < 60ml/phút/1,73m^2 theo công thức ước đoán (100%; 95,8%; ROC 0,992; $p<0,001$) tại điểm cắt 1,3 mg/L và xạ hình thận (93,94%; 87,5%; ROC 0,936; $p<0,001$) tại điểm cắt 1,323 mg/L.

o Tỷ lệ CKD với GFR < 60 ml/phút/1,73m^2 được phát hiện bởi các công thức ước đoán dựa vào cystatin C cao hơn 11,68% so với creatinine.

o Tăng nồng độ cystatin C là YTNC độc lập dự báo DKD với GFR < 60 ml/phút/1,73m^2. Mô hình hồi quy binary logistic:

Logistic (GFR < 60 ml/phút/1,73m^2) = -7,968 + 3,841 x Cystatin C huyết thanh.

o Cystatin C có khả năng chẩn đoán giai đoạn sớm CKD:

- Nồng độ cystatin C ở mức ACR bình thường A1 cao hơn nồng độ cystatin C của nhóm chứng, $p < 0,001$.

- Nồng độ cystatin C ở nhóm GFR bình thường ≥ 90 ml/phút/1,73m^2 cao hơn nhóm chứng, $p < 0,05$. Creatinine chưa thay đổi.

KIẾN NGHỊ

Xét nghiệm cystatin C huyết thanh là một xét nghiệm sinh hóa được chấp thuận bởi Hội thận học quốc tế và quốc gia của nhiều nước trên thế giới, đã được thực hiện tại một số bệnh viện trên toàn quốc.

Qua kết quả nghiên cứu của luận án, chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

Ngoài các dấu ấn truyền thống trong đánh giá chức năng thận như albumin niệu và mức lọc cầu thận ước đoán dựa vào creatinine, trong thực hành lâm sàng nên thực hiện xét nghiệm cystatin C huyết thanh thường quy hơn để đánh giá tổn thương thận ở các đối tượng rối loạn glucose máu mạn, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường cũng như các đối tượng có nguy cơ bệnh thận để có những nhận định chính xác, rõ ràng hơn về những tổn thương thận.

Cần có thêm nhiều nghiên cứu trong nước để khẳng định thêm vai trò của cystatin C huyết thanh trong đánh giá chức năng thận, dự đoán sự xuất hiện cũng như mối liên quan của cystatin C với các biến chứng lâm sàng do tăng glucose máu mạn gây nên.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Trần Hữu Dàng, Đặng Anh Đào (2014), "Ước đoán mức lọc cầu thận trên lâm sàng", *Tổng quan và tóm tắt các báo cáo, Hội nghị khoa học thường niên lần thứ VIII*, Hội Thận – Tiết niệu Việt Nam, tr. 15-20.
2. Đặng Anh Đào, Trần Hữu Dàng (2017), "Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và chức năng thận ở bệnh nhân tiền đái tháo đường, đái tháo đường típ 2", *Tạp chí Y Dược học*, Trường Đại Học Y Dược Huế, tập 7 (05), Hội nghị khoa học sau đại học lần thứ IX, ISSN 1859-3863, tr.164-173.
3. Đặng Anh Đào, Trần Hữu Dàng (2017), "Nghiên cứu chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 bằng cystatin C huyết thanh", *Tạp chí Y Dược học*, Trường Đại Học Y Dược Huế, Hội nghị khoa học thường niên lần thứ XI Hội Tiết niệu Thận học Việt Nam, ISSN 1859-3863, tr.543-542.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2011), “Bệnh đái tháo đường”, *Bệnh nội tiết – chuyển hóa*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, tr. 270.
2. Lê Văn Chi (2012), “Cập nhật chẩn đoán, điều trị đái tháo đường typ 2 biến chứng thận”, *Tạp chí Nội Tiết – Đái tháo đường*, số 8, tr. 3-16.
3. Trần Hữu Dàng, Nguyễn Hải Thủy (2008), “Béo Phì”, *Giáo trình sau Đại học chuyên ngành Nội Tiết và chuyển hóa*, Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 304-312.
4. Trần Hữu Dàng, Đặng Anh Đào (2014), “Ước đoán mức lọc cầu thận trên lâm sàng”, *Tổng quan và tóm tắt các báo cáo, Hội nghị khoa học thường niên lần thứ VIII*, Hội Thận – Tiết niệu Việt Nam, tr. 15-20.
5. Dụng Thị Kim Hạnh (2013), *Nghiên cứu biến chứng cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 mới phát hiện*, Luận án chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
6. Lê Tuyết Hoa (2018), “Tỉ lệ và đặc điểm của bệnh thận không có albumin niệu ở người đái tháo đường típ 2: những kết quả ban đầu”, *Tạp chí nội tiết và đái tháo đường,* Kỷ yếu hội nghị nội tiết, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa miền trung và tây nguyên mở rộng lần thứ XI, số 29, tr. 350-359.
7. Hội Nội Tiết và Đái tháo đường Việt Nam (2016), “Phụ lục 2-Tiêu chuẩn chẩn đoán thừa cân, béo phì dựa vào BMI và số đo vòng eo áp dụng cho người trưởng thành châu Á-IDF 2005”, *Chẩn đoán và điều trị một số bệnh nội tiết – chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học, tr. 244.
8. Hội Nội Tiết và Đái tháo đường Việt Nam (2018), *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường*, Nhà xuất bản Y học, tr. 9-40.
9. Trần Thị Bích Hương (2014), “Chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn từ KDOQI 2001 đến KDIGO guidelines 2012”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tr. 11-21.
10. Mai Trọng Khoa (2012), “Chẩn đoán bệnh thận tiết niệu bằng kỹ thuật Y học hạt nhân”, *Y học hạt nhân*, Nhà xuất bản Y học, tr. 240-250.

11. Nguyễn Thị Lệ (2007), *Đánh giá độ lọc cầu thận bằng phương pháp đo độ thanh lọc Creatinin 24 giờ và Cystatin C huyết thanh*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Hồ Chí Minh.
12. Nguyễn Thị Lý, Trần Thị Chi Mai (2012), "Nồng độ Cystatin C máu và chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2", *TCNCYH,* tr. 17-23.
13. Vũ Công Nghĩa (2018), *Nghiên cứu đặc điểm bệnh thận mạn tính theo phân loại KDOQI-2012 ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy*, Luận án chuyên khoa II, Học viện Quân Y, Bộ Quốc Phòng.
14. Nguyễn Đức Phát, Hoàng Trung Vinh (2012), "Tỷ lệ, đặc điểm biến chứng thận ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2", *Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường,* số 8, tr. 89-94.
15. Thái Hồng Quang, Trần Hữu Dàng, Đỗ Trung Quân và cộng sự (2019), "Tiền đái tháo đường, đề phòng hoặc làm chậm xuất hiện bệnh đái tháo đường", *Tạp chí Nội Tiết và Đái tháo đường*, Hội Nội tiết và Đái tháo đường Việt Nam, tr. 35-47.
16. Trần Nam Quân (2015), "Nghiên cứu Microalbumin niệu và mức lọc cầu thận ở người tiền đái tháo đường và đái tháo đường typ 2 phát hiện lần đầu", *Y học TP Hồ Chí Minh*, số 5, tr. 137-142.
17. Võ Tam, Nguyễn Văn Tuấn (2014), "Hướng dẫn thực hành lâm sàng của KDIGO về bệnh thận mạn đái tháo đường", *Tổng quan và tóm tắt các báo cáo, Hội nghị khoa học thường niên lần thứ VIII*, Hội Thận – Tiết niệu Việt Nam, tr. 21-25.
18. Võ Tam (2016), *Bệnh thận mạn-Bệnh học, chẩn đoán và điều trị*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 75-112.
19. Trần Thái Thanh Tâm, Hoàng Khắc Chuẩn, Mai Đức Hạnh và cộng sự (2014), "So sánh các phương pháp đánh giá độ lọc cầu thận trên người hiến thận", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, tập 8, phụ bản của số 4, tr. 189-196.
20. Trần Thái Thanh Tâm (2017), *Đánh giá độ lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân ghép thận*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Hồ Chí Minh.
21. Võ Văn Thắng, Hoàng Đình Huề (2011), *Sử dụng phần mềm thống kê SPSS, Giáo trình đào tạo đại học và sau đại học trong ngành Y*, Nhà xuất bản Đại học Huế.

22. Trần Thị Ngọc Thư, Nguyễn Hải Thủy (2012), "Nghiên cứu microalbumin niệu và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2", *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học hội nghị Nội tiết – Đái tháo đường toàn quốc lần VI*, tr. 143-148.
23. Lê Tiến, Nguyễn Thị Nhạn (2018), "Nghiên cứu kích thước thận, huyết động, mức lọc cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2", *Tạp chí nội tiết và đái tháo đường,* Kỷ yếu hội nghị nội tiết, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa miền Trung và Tây nguyên mở rộng lần thứ XI, số 29, tr. 334-343.
24. Phạm Quốc Toản (2015), *Nồng độ Cystatin C huyết thanh, nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có tổn thương thận*, Luận án tiến sĩ Y học, Bộ Giáo dục Đào tạo, Học viện quân Y.
25. Hoàng Trung Vinh (2018), "Cập nhật lâm sàng một số kiến thức liên quan đến biến chứng thận ở bệnh nhân đái tháo đường", *Tạp chí nội tiết và đái tháo đường,* Kỷ yếu hội nghị nội tiết, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa miền Trung và Tây nguyên mở rộng lần thứ XI, số 29, tr. 104-117.

TIẾNG ANH

26. Adele Bahar, Atieh Makhlough, Atefe Yousefi et al. (2013), "Correlation Between Prediabetes Conditions and Microalbuminuria", *Nephro urol Mon*, 5(2), pp. 741–744.
27. Ahmed A. Elmarakby, Rafik Abdelsayed, Jun Yao Liu et al. (2010), "Inflammatory cytokines as predictive markers for early detection and progression of diabetic nephropathy", *EPMA Journal*, 1, pp. 117-129.
28. Amanda Veiga Cheuiche, Marina Queiroz, Andre Luis Ferreira Azeredo da Silva et al. (2019), "Performance of Cystatin C-Based equations for estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetes patients: A prisma Compliant systematic Review and Meta-Analysis", *Scientific reports*, 9: 1418, pp. 1-10.
29. American Diabetes Association (2012), "Classification and Diagnosis of Diabetes", *Diabetes Care,* 35(1), pp. S64-S71.
30. American Diabetes Association (2018), "Standards of medical care in Diabetes-2018", *Diabetes Care*, vol. 41, pp. S13-S105.

31. American Diabetes Association (2019), "Microvascular complications and foot care", *Diabetes Care,* 42, pp. S124-S138.
32. Andrew S. Levey, Lesley A. Stevens, Christopher H. Schmid, et al. (2009), "A new equation to estimate glomerular filtration rate", *Annals of Internal Medicine*, 150(9), pp. 604–612.
33. Andrew S. Levey, Lesley A. Inker, Josef Coresh et al. (2014), "GFR Estimation: From Physiology to Public Health", *Am J Kidney Dis*, 63(5), pp. 820-834.
34. Andrew S. Levey, Cassandra Becker, Lesley A. Inker (2015), "Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review", *JAMA*, 313(8), pp. 837–846.
35. Andrew S. Levey, Lesley A. Inker (2016), "GFR as the "Gold Standard": Estimated, Measured, and True", *Am J Kidney Dis,* 67(1), pp. 9-12.
36. Andrew S. Levey, Lesley A. Inker (2017), "Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review", *Clinical Pharmacology and therapeutics*, vol. 102, no. 3, pp. 405-419.
37. Anna Kottgen, Elizabeth Selvin, Lesley A. Steven et al. (2008), "Serum Cystatin C in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)", *American Journal of Kidney Disease,* 51(3), pp. 385-394.
38. Anna Kottgen, Nicole L. Glazer, Abbas Dehghan et al. (2009), "Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease", *Nature genetics*, 41(6), pp. 712–717.
39. Anoop Shankar, Srinivas Teppala (2011), "Relationship between body mass index and high cystatin c levels among US adults", *The Journal of Clinical Hypertension*, 13(12), pp. 925-930.
40. Atonio Di Pino, Francesca Urbano, Salvatore Piro et al. (2016), "Update on prediabetes: Focus on diagnostic criteria and cardiovascular risk", *World J Diabetes*, 7(18), pp. 423-432.

41. Ben M. Sörensen, Alfons J. H. Houben, Tos T. J. M. Berendschot et al. (2016), “Prediabetes and type 2 Diabetes are Associated with Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study”, *Circulation*, 134, pp. 1339-1352.
42. Bieke F. Schrivers, An S. De Vriese, Allan Flybjerg (2004), “From hyperglycemia to Diabetic kidney disease: The role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/Cytokines”, *Endocrine Reviews*, 25(6), pp. 971-1010.
43. Boo Wee Teo, Charumathi Sabanayagam, JieminLiao et al. (2014), “Comparison of CKD.EPI Cystatin C and Creatinine glomerular filtration rate estimation equations in Asia Indians”, *International journal of Nephrology*, vol. 2014, pp 1-8.
44. Bozidar Vijicic, Tamara Turk, Zeljka Crncevic Olic et al. (2012), “Diabetic Nephropathy”, *Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus*, Chapter 4, IntechOpen, pp. 72 - 95.
45. Carmen A. Peralta, Mary A. Whooley, Joach H. Ix et al. (2006), “Kidney Function and Systolic Blood Pressure New Insights From Cystatin C: Data from the Heart and Soul Study”, *Am J of Hypertens*, 19(9), pp. 939–946.
46. Chadban S., Howell M., Twigg S. et al. (2010), “Assessment of kidney function in type 2 diabetes”, *Nephrology*, 15, pp. 146-161.
47. Deepak N. Parchwani, Amit A. Upadhyah (2012), “Diabetic Nephropathy: Progression and Pathophysiology”, *International Journal of Medical Science and Public Health*, 1(2), pp. 59-70.
48. Dong-Dong Li, Meng-Na Zou, Xin Hu et al. (2012), “Reference Intervals and Factors Contributing to Serum Cystatin C Levels in a Chinese Population”, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 26, pp. 49–54.
49. Echouffo J. B., Narayan K. M., Weisman D. et al. (2016), “Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis”, *Diabetic Medicine*, 33(12), pp. 1615–1624.

50. Eric L. Knight, Jacobien C. Verhave, Donna Spiegelman et al. (2004), "Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement", *Kidney International*, vol. 65, pp. 1416–1421.
51. Eun Hee Sim, Hye Won Lee, Hyun Ju Choi et al. (2016), "The Association of Serum Cystatin C with Glycosylated Hemoglobin in Korean Adults", *Diabetes Metab J*, 40, pp. 62–69.
52. Fan L., Inker LA., Rossert J., Froissart M. et al. (2014), "Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test", *Nephrol Dial Transplant*, 29, pp. 1195-1203.
53. Frans J. Hoek, Frits A. W. Kemperman, Raymond T. Krediet (2003), "Comparison between Cystatin C, plasma creatinine and Cockcroft Gault formula for estimation of glomerular filtration rate", *Nephrol Dial Transplant*, 18, pp. 2024-2031.
54. Fredrick Saron, Dhananjayan R., Swaminathan S. (2015), "Clinical usefulness of creatinine and cystatin C-An update", *Ejpmr*, 2(6), pp. 102-107.
55. George Jerums, Sianna Panagiotopoulos, Erosha Premaratne et al. (2009), "Integrating albuminuria and GFR in the assessment of diabetic nephropathy", *Nat Rev Nephrol*, 5, pp. 397-406.
56. Giuseppe Pugliese (2014), "Updating the natural history of diabetic nephropathy," *Acta Diabetologica*, 51, pp. 905–915.
57. Guido Filler, Arend Bokenkamp, W. Hofmam et al. (2004), "Cystatin C as a marker of GFR-History, indications, and future research", *Clinical Biochemistry*, 38, pp. 1-8.
58. Holly Kramer (2005), "Screening for kidney disease in adults with diabetes and prediabetes", *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 14, pp. 249–252.
59. Hye Jeong Kim, Dong Won Byun, Kyoil Suh et al. (2018), "Association between Serum Cystatin C and Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus without Nephropathy", *Diabetes Metab J*, 42, pp. 513-518.
60. Ian H. de Boer, Michael W. Steffes (2007), "Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: Twin Manifestations of Nephropathy in Diabetes", *J Am Soc Nephrol*, 18, pp. 1036-1037.

61. Ian H. de Boer, Tessa C. Rue, Yoshio N. Hall et al. (2011), “Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States”. *JAMA*, 305(24), 2532–2539.
62. Iliadis F., Didangelos T., Ntemka A. et al. (2011), “Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations?”, *Diabetologia*, 54, pp. 2987–2994.
63. Imed Helal, Godela M. Fick Brosnahan, Berenice Reed Gitomer et al. (2012), “Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications”, *Nature Reviews Nephrology*, 8, pp. 293-300.
64. International Diabetes Federation (2017), "The global picture", *IDF Diabetes Atlas 8th Edition*, pp. 40 - 63.
65. Javier Donate-Correa, Ernesto Martin Nunez, Mercedes Muros de Fuentes et al. (2015), “Inflammatory cytokines in Diabetic nephropathy”, *Journal of Diabetes Research*, Article ID 948417, pp. 1-9.
66. Jeong Seon Yoo, Young Mi Lee, Eun Hae Lee et al. (2011), “Serum Cystatin C Reflects the Progress of Albuminuria”, *Diabetes Metab J*, 35, pp. 602-609.
67. Jie Zhao, Wuquan Deng, Yuping Zhang et al. (2016), “Association between Serum Cystatin C and Diabetic Foot Ulceration in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study”, *Journal of Diabetes Research*, Article ID 8029340, pp. 1-7.
68. Juan Jesus Carrero, Morgan E. Grams, Yingying Sang et al. (2017), “Albuminuria changes and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality”, *Kidney International*, 91(1), pp. 244–251.
69. Karine Sahakyan Karine, Barbara E.K. et al. (2011), “Serum Cystatin C and the Incidence of Hypertension in Type 1 Diabetes Mellitus”, *American Journal of Hypertension*, 24(1), pp. 59–63.
70. Katherine R. Tuttle, George L. Bakris, Rudolf W. Bilous et al. (2014), “Diabetic Kidney Disease: A report from ADA consensus conference”, *Diabetes Care*, 37, pp. 2864-2883.

71. KDIGO (2012), “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”, *Kidney International Supplements*, 3(1), pp. 19-62.
72. Kiyoshi Ichihara, Kensuke Saito, Yoshihisa Itoh (2007), “Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population”, *Clin Chem Lab Med*, 45(9), pp. 1232–1236.
73. Laura C. Plantinga, Deidra C. Crews, Josef Coresh et al. (2010), “Prevalence of chronic kidney disease in U.S. adults with undiagnosed diabetes or prediabetes”, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*, 5, pp. 673–682.
74. Lee B-W., Ihm S-H., Choi M-G., Yoo H-J. (2007), “The comparison of cystatin C and creatinine as an accurate serum marker in the prediction of type 2 diabetic nephropathy”, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 78, pp. 428–434.
75. Lee S.H., Park S.A., Ko S.H. et al. (2010), “Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients”, *Metabolism clinical and experimental*, 59, pp. 241-246.
76. Leskey A. Inker, Christopher H. Schmid, Hocine Tighouart (2012), “Estimating Glomerular Filtration Rate from serum Creatinine and Cystatin C”, *N Engl J Med*, 367(1), pp. 20-29.
77. Lesley A. Stevens, Coresh J, Greene T, Levey AS (2006), “Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate”, *N Engl J Med*, 354(23), pp. 2473–2483.
78. Lesley A. Stevens, Josef Coresh, Harold I. Feldman et al. (2008), “Estimating GFR using Serum Cystatin C Alone and in Combination with Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3418 Individuals with CKD”, *Am J Kidney Dis*, 51(3), pp. 395–406.
79. Lesley A. Stevens and , Andrew S. Levey (2009), “Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR”, *J Am Soc Nephrol*, 20, pp. 2305-2315.

80. Leticia Schwerz Weinert, Aline Bodanese Prates, Fernando Barcello do Amaral et al. (2010), “Gender does not influence cystatin C concentrations in healthy volunteers”, *Clin Chem Lab Med*, 48(3), pp. 405–408.
81. Linda G. Mellbin, Matteo Anselmino, Lars Ryden (2010), “Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk”, *European J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*, 17, Suppl 1, pp. S9–S14.
82. Liu F., Shen J., Zhao J. et al. (2013), “Cystatin C: A Strong Marker for Lower Limb Ischemia in Chinese Type 2 Diabetic Patients?” *PLoS ONE*, 8(7), e66907, pp. 1-6..
83. Luca De Nicola (2016), “Prediabetes as a Precursor to Diabetic Kidney Disease”, *Am J Kid Dis*, 67(6), pp. 817-819.
84. Macisaac RJ., Tsalamandris C., Thomas MC. et al. (2007), “The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes”, *Diabetic Medicine*, 24, pp. 443-448.
85. Madlu SV. (2019), “Normalalbuminuric diabetic kidney disease: distinct entity?”, *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 39(2), pp. 241–242
86. Magdalena Madero, Mark J. Sarnak, Lesley A. Stevens (2006), “Serum Cystatin as a marker glomerular filtration rate”, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 15, pp. 610-616.
87. Mark E. Molitch, Amanda I. Adler, Allan Flyvbjerg et al. (2014), “Diabetic Kidney Disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes”, *Kidney International*, 87(1), pp. 20-30.
88. Markus MRP., Ittermann T., Baumeister SE. et al. (2017), “Prediabetes is associated with microalbuminuria, reduced kidney function and chronic kidney disease in the general population The KORA (Cooperative Health Research in the Augsburg Region) F4-Study”, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 28(3), pp. 234-242.
89. Marinescu G. (2012), “The value of scintigraphy in diagnosis of renal disease”, *Revista Romana de Urologie*, 11, pp. 12-16.

90. Martin Buysschaert, Jose Luis Medina, Michael Bergman et al. (2014), "Prediabetes and associated disorders", *Endocrine*, 48, pp. 371–393.
91. Martin Magnusson, John Molvin, Gunnar Engstrom et al. (2010), "Cystatin C and Risk of Diabetes and the Metabolic Syndrome-Biomarker and Genotype Association Analyses", *PLoS ONE,* 11(5), e0155735, pp. 1-12.
92. Meda E. Pavkov, William C. Knowler, Robert L. Hason (2013), "Comparison of Serum Cystatin C, Serum Creatinine, Measured GFR, and Estimated GFR to Assess the Risk of Kidney Failure in American Indians With Diabetic Nephropathy", *Am J Kidney Dis*, 62(1), pp. 33–41.
93. Melsom Toralt, Jorgen Schei, Vidar Tor Nyborg Stefasson et al. (2016), "Prediabetes and Risk of Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in the General Nondiabetic Population: A Prospective Cohort Study", *Am J Kidney Dis*., 67(6), pp. 841-850.
94. Merlin C. Thomas, Mark E. Cooper, Paul Zimmet (2016), "Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease", *Nature Reviews Nephrology*, 12(2), pp. 73-81.
95. Michael A. Ferguson, Sushrut S. Waikar (2012), "Established and emerging markers of kidney function", *Clinical Chemistry*, 58(4), pp. 680-689.
96. Mota E., M.N. Panduru, Simona G. Popa (2009), "Risk factors for Diabetic Nephropathy: Intrinsic or extrinsic renal?", *Rom. J. Intern. Med*, 47(4), pp. 397-401.
97. Mussap M., Dalla Vestra, Paola Fioretto et al. (2002), "Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients", *Kidney International*, 61(4), pp. 1453-1461.
98. Myke Mbata B.K., S.C. Meludu, Dioka CE. et al. (2018), "Albumin-Creatinine Ratio is More Diagnostic Sensitive than Cystatin-C in Assessment of Diabetic Peripheral Neuropathy", *Advances in Bioengeneering Biomedical Science Research*, 1(3), pp. 1-4.
99. Nadia Naour, Soraya Fellahi, Jean Francois Renucci et al. (2009), "Potential contribution of Adipose Tissue to Elevated Serum cystatin c in Human Obesity", *Obesity*, 17, pp. 2121–2126.

100. National Kidney Foundation (2012), “KDOQI Clinical practice guideline for diabetes and chronic kidney disease: 2012 update”, *Am J Kidney Dis, 60(5),* pp. 850-886.
101. Nicolas Roberto Robles, Juan Villa, Roman Hernandez Gallego (2015), “Non-Proteinuric Diabetic Nephropathy”, *J Clin Med,* 4(9), pp. 1761–1773.
102. Noora Ristiniemi (2014), *Quantification and Clinical relevance of Cystatin C,* University of Turku, Finland.
103. Oh S.J., Lee J.I., Ha W.C. et al. (2012), “Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimation of glomerular filtration rate according to glycaemic status in type 2 diabetes”, *Diabet. Med.*, 29, pp. 121–125.
104. Osama Gheith, Nashwa Farouk, Narayanna Nampooy et al. (2016), “Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors”, *J Nephropharmacol*, 5(1), pp. 49–56.
105. Paolo Palatini (2012), “Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension”, *Nephrol Dial Transplant*, 27, pp. 1708-1714.
106. Persson F., Rossing P. (2018), “Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective”, *Kidney International Supplements*, 8, pp. 2-7.
107. Pradeep Kumar Dabla (2010), “Renal function in diabetic nephropathy”, *World J Diabetes,* 1(2), pp. 48–56.
108. Pucci L., Triscornia S., Lucchesi D. et al. (2007), “Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients”, *Clinical Chemistry,* 53(3), pp. 480-488.
109. Rao PB., G. Raja Lakshmi Bai, G. Raja Sekhar Kennedy et al. (2015), “Study of the prevalence of microalbuminuria and retinopathy in prediabetes in a Tertiary care hospital”, *J of evidence based Med-Hlthcare,* 2(6), pp. 608-614.
110. Rao GSN., Abayambigai J., Sruti E. et al (2014), “Early prediction of nephropathy and cardiovascular diseases in indian patients with type 2 diabetes mellitus”, *Int J Med Sci Public Heal,* 3, pp. 1523–527.
111. Richard P. Donahue, Saverio Stranges, Karol Rejman et al. (2007), “Elevated Cystatin C Concentration and Progression to Pre-Diabetes”, *Diabetes Care*, 30, pp. 1724-1729.

112. Rigalleau V., Beauvieux MC., Moigne FL., Lasseur C. et al. (2008), “Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes”, *Diabetes and Metabolism*, 34, pp. 482–489.
113. Roberto Trevisan, Alessandro Roberto Dodesini (2016), “The Hyperfiltering Kidney in Diabetes”, *Nephron*, 136, pp. 277-280.
114. Roche (2011), Tina-quant® Cystatin C Particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) for the quantitative determination of cystatin C in human serum and plasma.
115. Rule AD., Bergstralh EJ., Slezak JM. et al. (2006), “Glomerular filtration rate estimated by Cystatin C among different clinical presentations”, *Kidney International*, 69, pp. 399–405.
116. Sabanayagam C., Tien Yin Wong, Jie Xiao et al. (2013), “Serum cystatin C and prediabetes in non-obese US adults”, *Eur J Epidemiol*, 28, pp. 311-316.
117. Safak Akin, Banu Pinar Sarer Yurekli, Nese Ersoz Gulcelik et al. (2017), “Cystatin C Level in Prediabetic and Diabetic Patients”, *South. Clin. Ist. Euras*, 28(1), pp.13-16.
118. Sahakyan K., Lee K.E., Shankar A. et al. (2007), “Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus”, *Diabetologia*, 54(6), pp. 1335–1340.
119. Senghor A., William E., Jeevanathan. et al. (2013), “Correlation of Cystatin C and Cardiovascular Risk Markers in Uncontrolled Type 2 Dm”, *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(2), pp. 79-82.
120. Silveiro SP., Araujo GN., Ferreira MN. et al. (2011), “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation Pronouncedly Underestimates Glomerular Filtration Rate in type 2 Diabetes”, *Diabetes Care*, 34, pp. 2353–2355.
121. Singla K., Sodhi KS., Pandey R. et al. (2014), “The utility of serum cystatin C in the diagnosis of early diabetic nephropathy”, *J Pharm Biomed Sci*, 4(2), pp. 84–87.

122. Sophie Seronie-Vivien, Pierre Delanaye, Laurence Pieroni et al. (2008), "Cystatin C: Current position and future prospects", *Clin Chem Lab Med*, 46(12), pp. 1664-1686.
123. Stephanie Toth-Manikowski, Mohamed G. Atta (2015), "Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets", *Journal of Diabetes Research*, Article ID 697010, pp. 1-16.
124. Surendar J., Anuradha S., Ashley B. et al. (2009), "Cystatin C and cystatin glomerular filtration rate as markers of early renal disease in Asian Indian subjects with glucose intolerance (CURES-32)", *Metabolic Syndrome and Relatived Disorders*, 7(5), pp. 419–425.
125. Suzuki Y., Matsushita K., Seimiya M. et al. (2012), "Serum cystatin C as a marker for early detection of chronic kidney disease and grade 2 nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes", *Clin Chem Lab Med*, 50(10), pp. 1833-1839.
126. Temesgen Fiseha (2015), "Clinical significance of Cystatin C based estimates of renal function in type 2 diabetic patients: Review", *Annals of clinical and laboratory research*, 3(2), pp. 1-10.
127. Thijs W. Cohen Tervaert, Antient L. Mooyaart, Kerstin Amann et al. (2010), "Pathologic classification of diabetic nephropathy", *J Am Soc Nephrol 21*, pp. 556-563.
128. Thomas W. Ferguson, Paul Komenda, Navdeep Tangri et al. (2015), "Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate", *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 24, pp. 295–300.
129. Vikas Garg, Manish Kumar, Himansu Sekhar et al (2015), "Novel urinary biomarkers in pre-diabetic nephropathy", *Clin Exp Nephrol*, 19, pp. 895–900.
130. Walczak K., Rosniak-Bak K., Paradowski M. et al. (2009), "Cystatin C as a marker of renal function in diabetic kidney disease", *Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna*, 9(2), pp. 69–72.
131. Weiping Jia, Xin Gao, Can Pang et al. (2009), "Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai diabetic complications study (SHDCS)", *Nephrol Dial Transplant*, 24, pp. 3724–3731.

132. Wieneke Marleen Michels et al (2010), "Performance of the Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) in relation to GFR, age, and body size", *Clin J Am Soc Nephrol*, 5, pp. 1003–1009.
133. World Health Organization (2008), *Waist circumference and Waist-Hip ratio,* Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, pp. 20.
134. World Health Organization (2016), "Global burden of diabetes", *Global Report on Diabetes*, pp. 20-31.
135. Xiaopang Rao, Meiyan Wan, Caixia Qiu et al. (2014), "Role of cystatin C in renal damage and the optimum cut-off point of renal damage among patients with type 2 diabetes mellitus", *Experimental and Therapeutic Medicine,* 8, pp. 887-892.
136. Xin Ying, Yan Jiang, Guangming Qin et al. (2017), "Association of body mass index, waist circumference, and metabolic syndrome with serum cystatin C in a Chinese population", *Medicine,* 96(10), e6289, pp. 1-5..
137. Yannick Stephan, Angelina R. Sutin, Antonio Terracciano (2017), "Subjective Age and Cystatin C Among Older Adults", *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, pp. 1–7.
138. Yanyun Hu., Fang Liu., Jing Shen et al. (2014), "Association between serum cystatin C and diabetic peripheral neuropathy: a cross-sectional study of a Chinese típ 2 diabetic population", *European Journal of Endocrinology*,171, pp. 641-648.
139. Yarkova NA., Borovkov NN., Zanozina QV. et al. (2013), "Cystatin C in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus", *CTM* ∫, 5(4), pp. 89-92.
140. Ying Zhu, Xiaoshuang Ye, Bei Zhu et al. (2014), "Comparisons between the 2012 New CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Equations and Other Four Approved Equations", *PLoS ONE,* 9(1), e84688, pp. 1-10.

141. Yu Kyung Chung, Young Ju Lee, Kye Whom Kim et al. (2018), “Serum cystatin C is associated with subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: A retrospective study”, *Diabetes & Vascular Disease Research*, 15(1), pp. 24 –30.
142. Yun Kyung Jeon, Mi Ra Kim, Jung Eun Hub et al. (2011), “Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes”, *J Korean Med Sci*, 26, pp. 258-263.
143. Zbigniew Grzonka, Elzbieta Jankowska, Franciszek Kasprzykowski et al. (2001), Structural studies of cysteine proteases and their inhibitors, Acta Biochimica Polonica, 48(1), pp. 1-20.
144. Zhang PP., Zhan JF., Xie HL. et al. (2010), “Evaluation of glomerular filtration rate using cystatin C in diabetic patients analysed by multiple factors including tubular function”, *The Journal of International Medical Research,* 38, pp. 473-483.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

Số phiếu nghiên cứu:…………

BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU

Tên đề tài:
NGHIÊN CỨU MỨC LỌC CẦU THẬN
BẰNG CYSTATIN C HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN
TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG, ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

<u>Nhóm nghiên cứu:</u> ………………

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên bệnh nhân: . ...
2. Năm sinh: ....
3. Giới:..
4. Nghề nghiệp: ....
5. Địa chỉ: ....
6. Ngày khám bệnh: ....
7. Số nhập viện:..

II. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

1. Tiền sử bản thân: ....
- Bệnh lý tuyến giáp:
  - ➢ Cường giáp Có: □ Không: □
  - ➢ Suy giáp Có: □ Không: □
- Tăng huyết áp: Có: □ Không: □
- Thời gian mắc bệnh đái tháo đường type 2 (năm):……………………...
2. Các thuốc đang dùng:
- Corticoid: Có: □ Không: □
- Các thuốc làm tăng Glucose máu: Có: □ Không: □
3. Nhiệt độ: ....
4. Huyết áp (mmHg): ....
5. Chiều cao (h, cm): ....
6. Cân nặng (w, kg): ....

7. BMI (w/h^2): ....

8. Vòng bụng (cm): ....

9. Vòng mông (cm): ....

III. CẬN LÂM SÀNG

1. Glucose HT đói (mmol/l):..

2. HbA1c (%): ....

3. Bilan Lipid (mmol/l):...

-Cholesterol toàn phần: ....

-Triglyceride: ....

-HDL-C: ....

-LDL-C: ....

4. Ure máu (mmol/l): ....

Creatinine máu (µmol/l): ....

5.Chức năng tuyến giáp:

- T3 (ng/ml): ....
- FT4 (ng/dL): ....
- TSH (µUI/ml): ....

6.Cystatin C huyết thanh (mg/L): ....

7.Albumin niệu:

-Microalbumin niệu (mg/L):...

-Creatinine niệu (µmol/L) : ....

-Tỷ số ACR (Albumin niệu/Creatinine niệu, mg/mmol): ....

8.Mức lọc cầu thận CKD.EPI 2012 Creatinine-Cystatin C

(ml/phút/1,73m^2): ....

....

9.Xạ hình thận (ml/phút/1,73m^2): ....

(Nhóm đái tháo đường típ 2)

Đà nẵng, ngày.....tháng.....năm……

Người nghiên cứu

BS. ĐẶNG ANH ĐÀO

PHỤ LỤC 1

Số phiếu nghiên cứu:……………..

BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU

Tên đề tài:

NGHIÊN CỨU MỨC LỌC CẦU THẬN BẰNG CYSTATIN C HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG, ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

<u>Nhóm chứng</u>

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên bệnh nhân: ....
2. Năm sinh: ....
3. Giới: ....
4. Nghề nghiệp: ....
5. Địa chỉ: ....
6. Ngày khám bệnh: ....
7. Số bệnh phẩm: ....

II. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

10. Tiền sử bản thân: ....

- Bệnh lý tuyến giáp:
  - Cường giáp Có: □ Không: □
  - Suy giáp Có: □ Không: □
- Tăng huyết áp: Có: □ Không: □

11. Các thuốc đang dùng:

- Corticoid: Có: □ Không: □

12. Nhiệt độ: ....
13. Huyết áp (mmHg): ....
14. Chiều cao (h, cm): ....
15. Cân nặng (w, kg): ....
16. BMI (w/h^2): ....
17. Vòng bụng (cm): ....
18. Vòng mông (cm):…………………………………………………..…

III. CẬN LÂM SÀNG

1. Glucose HT đói (mmol/l): ....
2. HbA1c (%): ....
3. Ure máu (mmol/l):…………………………………………………......

   Creatinine máu (µmol/l): ....

4.Chức năng tuyến giáp:

- T3 (ng/ml): ....
- FT4 (ng/dL): ....
- TSH (µUI/ml): ....

5.Cystatin C huyết thanh (mg/L): ....

6.Mức lọc cầu thận CKD.EPI 2012 Creatinine-Cystatin C (ml/phút/1,73m^2): ....

Đà nẵng, ngày…..tháng…..năm……

Người nghiên cứu

BS. ĐẶNG ANH ĐÀO

PHỤ LỤC 2

PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi tên là: ....

Năm sinh: ....

Địa chỉ: ....

Sau khi được Bác sĩ thực hiện đề tài nghiên cứu: "***Nghiên cứu chức năng thận ở bệnh nhân tiền đái tháo đường, đái tháo đường type 2 bằng Cystatin C huyết thanh***" giới thiệu, giải thích rõ về mục đích nghiên cứu của đề tài và các xét nghiệm thực hiện cho chúng tôi trong quá trình nghiên cứu.

Việc tham gia hoặc không tham gia vào nghiên cứu sẽ không ảnh hưởng đến chất lượng chăm sóc, điều trị và có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần nêu lý do.

Chúng tôi hoàn toàn đồng ý và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu nêu trên.

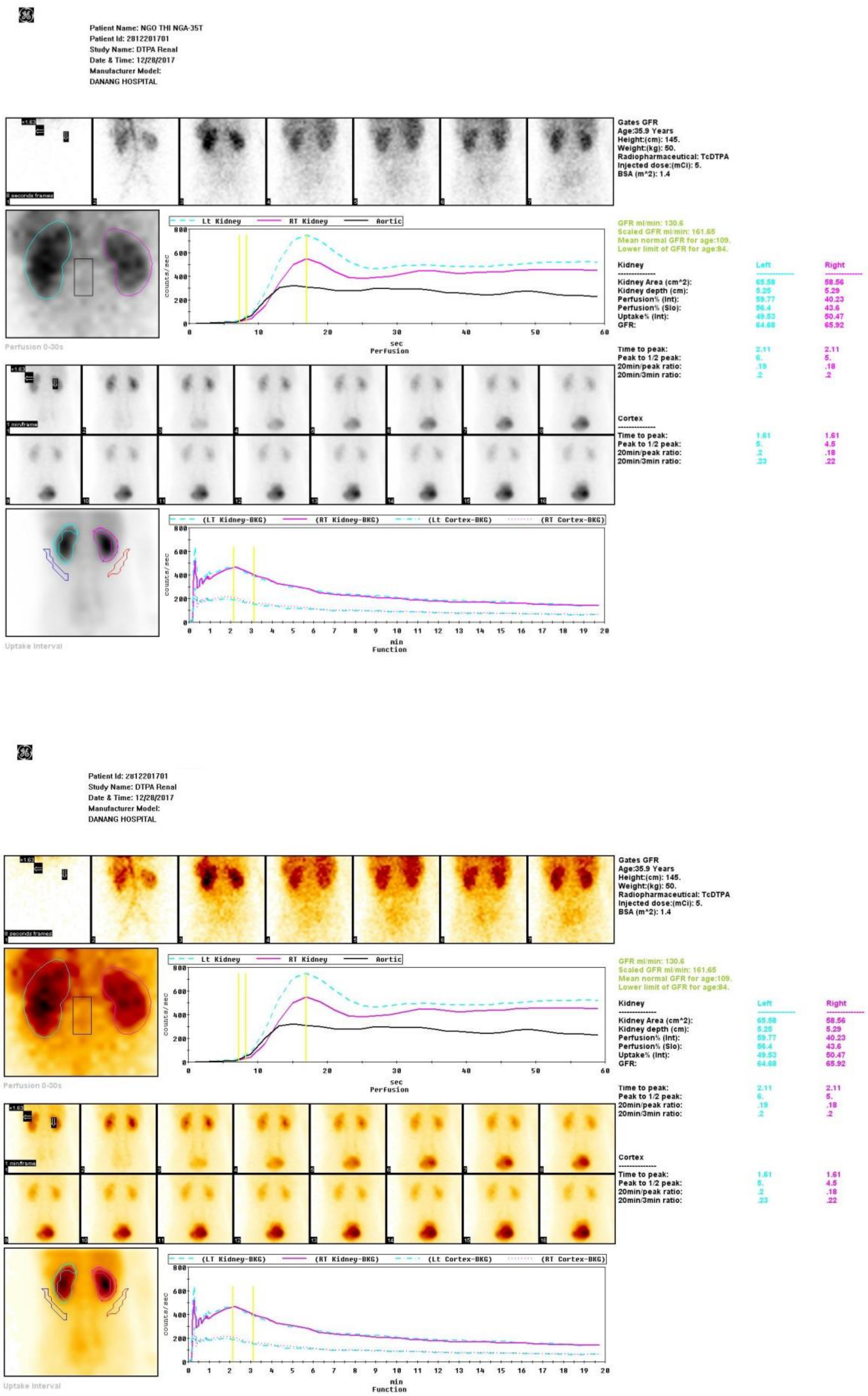
Đà Nẵng, ngày.....tháng.....năm…….

Người thực hiện nghiên cứu	**Người tham gia nghiên cứu**
Đặng Anh Đào	

PHỤ LỤC 3

Hình 1. Hệ thống máy xét nghiệm sinh hóa Cobas 8000, Roche, Hitachi

Hình 2. Xạ hình thận bằng hệ thống máy SPECT/CT INFINIA HAWKEYE 4 của hãng GE Healthcare, USA.



Hình 3-4. Kết quả xạ hình thận bình thường

DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

---- NHÓM CHỨNG ----

STT	HỌ VÀ TÊN		NĂM SINH	GIỚI TÍNH	ĐỊA CHỈ	NGÀY KHÁM	MẪU BỆNH PHẨM
1	TRAN THI	D	1970	Nữ	Đà Nẵng	25/01/2014	250114-2905
2	TRAN VAN	T	1952	Nam	Đà Nẵng	20/02/2014	200214-2507
3	PHAN THI XUAN	L	1966	Nữ	Đà Nẵng	20/02/2014	200214-2510
4	NGUYEN THI	H	1977	Nữ	Đà Nẵng	21/02/2014	210214-2384
5	THUONG DINH	K	1974	Nam	Đà Nẵng	25/02/2014	250214-2726
6	LUONG THI	B	1950	Nữ	Đà Nẵng	04/03/2014	040314-2687
7	TRAN THI	N	1957	Nữ	Đà Nẵng	04/03/2014	040314-2669
8	LE THANH	T	1974	Nam	Đà Nẵng	04/03/2014	040314-7391
9	VO KIM	H	1969	Nữ	Đà Nẵng	17/03/2014	170314-2736
10	TRAN NGOC	A	1940	Nam	Đà Nẵng	17/03/2014	170314-2752
11	NGUYEN THI	H	1978	Nữ	Đà Nẵng	17/03/2014	170314-2803
12	VO VAN	T	1940	Nam	Đà Nẵng	17/03/2014	170314-2749
13	HUYNH THI	L	1939	Nữ	Quảng Nam	17/03/2014	170314-2754
14	NGUYEN	T	1963	Nam	Đà Nẵng	11/04/2014	110414-5548
15	LE THI KIM	Q	1940	Nữ	Quảng Nam	11/04/2014	110414-5520
16	HA VAN	L	1935	Nam	Đà Nẵng	11/04/2014	110414-5544
17	NGUYEN THI	N	1977	Nữ	Đà Nẵng	11/04/2014	110414-5516
18	LAM THI	H	1966	Nữ	Đà Nẵng	11/04/2014	110414-5501

19	NGUYEN THI	S	1958	Nữ	Quảng Nam	11/04/2014	110414-5521
20	BUI THI	P	1964	Nữ	Đà Nẵng	11/04/2014	110414-5502
21	VO THI KIM	N	1972	Nữ	Đà Nẵng	11/04/2014	110414-5543
22	DOAN THI	H	1962	Nữ	Đà Nẵng	27/06/2014	270614-3820
23	PHAM THI	M	1970	Nữ	Đà Nẵng	27/06/2014	270614-3741
24	DINH VAN	N	1965	Nam	Đà Nẵng	27/06/2014	270614-3713
25	NGUYEN THI THU	S	1975	Nữ	Đà Nẵng	02/07/2014	020714-4256
26	NGUYEN THI	O	1973	Nữ	Đà Nẵng	02/07/2014	020714-4247
27	TRAN THI	L	1968	Nữ	Đà Nẵng	15/07/2014	150714-3626
28	NGUYEN	T	1940	Nam	Đà Nẵng	15/07/2014	150714-3623
29	NGUYEN THI	D	1960	Nữ	Đà Nẵng	15/07/2014	150714-3603
30	DINH VAN	T	1962	Nam	Đà Nẵng	15/07/2014	150714-3620
31	LE THI	H	1964	Nữ	Quảng Nam	15/07/2014	150714-3601
32	VO THI	H	1970	Nữ	Đà Nẵng	19/08/2014	190814-6843
33	DOAN THI ANH	N	1976	Nữ	Đà Nẵng	19/08/2014	190814-2091
34	NGUYEN	P	1970	Nam	Đà Nẵng	19/08/2014	190814-2079
35	VO THI	H	1954	Nữ	Quảng Nam	19/08/2014	190814-2078
36	HUYNH THI BICH	C	1948	Nữ	Đà Nẵng	19/08/2014	190814-6811
37	DO THI	N	1939	Nữ	Quảng Nam	19/08/2014	190814-6831
38	PHAM TAN	H	1938	Nam	Đà Nẵng	18/09/2014	180914-5209
39	PHAM TAN	V	1937	Nam	Đà Nẵng	18/09/2014	180914-5213
40	NGUYEN THI KIM	H	1948	Nữ	Đà Nẵng	30/10/2014	301014-7306

41	CHE THI THU	H	1940	Nữ	Đà Nẵng	30/10/2014	301014-7329
42	NGUYEN THANH	T	1968	Nam	Đà Nẵng	23/01/2015	230115-5485
43	PHAM THI	H	1958	Nữ	Đà Nẵng	06/03/2015	060315-9532
44	NGUYEN THI	T	1964	Nữ	Đà Nẵng	17/03/2015	170315-5460
45	LE VAN	P	1961	Nam	Đà Nẵng	17/03/2015	170315-5490
46	LE THI THUY	K	1938	Nữ	Quảng Nam	20/05/2015	200515-1089
47	TRAN THI	Q	1966	Nữ	Đà Nẵng	29/05/2015	290515-3126
48	HOANG VAN	C	1971	Nam	Đà Nẵng	01/06/2015	010615-8090
49	BUI THI	P	1970	Nữ	Đà Nẵng	01/06/2015	010615-8473
50	NGUYEN HUU	T	1966	Nam	Đà Nẵng	01/06/2015	010615-8091
51	HO THI THU	C	1964	Nữ	Đà Nẵng	01/06/2015	010615-8005
52	TANG THI	T	1967	Nữ	Đà Nẵng	03/06/2015	030615-5146
53	NGUYEN DINH	M	1970	Nam	Đà Nẵng	08/09/2015	080915-2561
54	NGUYEN THI MINH	T	1979	Nữ	Đà Nẵng	13/10/2015	131015-7713
55	NGUYEN THI	H	1969	Nữ	Quảng Nam	14/10/2015	141015-2811
56	LE THI	T	1968	Nữ	Quảng Nam	03/11/2015	031115-7678
57	TRAN THI	T	1963	Nữ	Đà Nẵng	03/11/2015	031115-7700
58	PHAN VĂN	T	1972	Nam	Quảng Nam	17/12/2015	171215-7883
59	PHAN THANH	T	1943	Nam	Đà Nẵng	17/12/2015	171215-7874
60	NGUYEN VAN	L	1942	Nam	Đà Nẵng	17/12/2015	171215-7460
61	PHAN VĂN	T	1968	Nam	Đà Nẵng	31/03/2016	310316-7946
62	TRỊNH	N	1964	Nam	Đà Nẵng	28/05/2016	280516-4949

63	TRUONG TUAN	N	1969	Nam	Đà Nẵng	09/06/2016	090616-4045
64	NGUYEN THI	N	1969	Nữ	Đà Nẵng	14/06/2016	140616-5581
65	NGUYỄN THỊ	E	1971	Nữ	Quảng Nam	22/06/2016	220616-1544
66	VÕ THỊ CẨM	T	1973	Nữ	Đà Nẵng	27/07/2016	270716-4187
67	LÊ THỊ BÍCH	T	1968	Nữ	Đà Nẵng	19/09/2016	190916-8296
68	MẠC NHƯ	T	1944	Nam	Đà Nẵng	22/09/2016	220916-9443
69	NGUYỄN TƯỜNG	V	1978	Nữ	Đà Nẵng	07/10/2016	071016-6001
70	NGUYỄN VĂN	M	1960	Nam	Đà Nẵng	13/11/2016	131116-6589
71	LÊ VĂN	C	1957	Nam	Đà Nẵng	13/11/2016	131116-6593
72	NGUYỄN VĂN	A	1967	Nam	Đà Nẵng	30/11/2016	301116-6411
73	NGUYỄN THỊ	C	1939	Nữ	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-3486
74	VÕ ĐÌNH	Đ	1967	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-34780
75	TRẦN NGỌC	H	1974	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39490
76	NGUYỄN THỊ	H	1962	Nữ	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39510
77	NGUYỄN THỊ	H	1967	Nữ	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39360
78	HÀ THỊ MỸ	N	1972	Nữ	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-34790
79	NGUYỄN HOÀNG	V	1962	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39910
80	PHẠM	N	1965	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39290
81	TRƯƠNG THÀNH	L	1968	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39250
82	NGUYỄN THỊ	N	1965	Nữ	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-34550
83	TRẦN THỊ THANH	H	1963	Nữ	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39860
84	LÊ VIỆT	H	1958	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39790

85	LÊ VĂN	H	1946	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39590
86	LÊ THANH	D	1970	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39340
87	LÊ VĂN	M	1963	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-34850
88	NGÔ VĂN	T	1963	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39840
89	LA THẾ	B	1970	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39630
90	TRẦN VĂN	V	1966	Nam	Đà Nẵng	19/04/2017	190417-2678
91	PHAN THỊ	N	1963	Nữ	Đà Nẵng	19/05/2017	190517-3741
92	PHẠM THỊ	T	1970	Nữ	Đà Nẵng	20/05/2017	200517-2401
93	TRẦN THỊ	T	1964	Nữ	Đà Nẵng	09/06/2017	090617-3200
94	PHAN VĂN	V	1953	Nam	Đà Nẵng	13/06/2017	130617-9640
95	LÊ THỊ	H	1967	Nữ	Đà Nẵng	17/06/2017	170617-2534
96	DƯƠNG VĂN	H	1964	Nam	Đà Nẵng	27/06/2017	270617-4423
97	NGUYỄN THỊ	B	1970	Nữ	Đà Nẵng	27/06/2017	270617-4424
98	NGUYỄN THỊ NGỌC	T	1967	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3757
99	TRẦN THỊ	T	1967	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2373
100	CHÂU THỊ TUYẾT	M	1967	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3755
101	PHẠM VĂN	H	1953	Nam	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3760
102	NGUYỄN THỊ THU	H	1952	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2360
103	PHAN THỊ	H	1974	Nữ	Quảng Nam	29/07/2017	290717-2200
104	ĐINH VĂN	K	1954	Nam	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2371
105	TRƯƠNG CÔNG	T	1971	Nam	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2353
106	NGUYỄN VĂN	Đ	1961	Nam	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2361

107	LÊ NGỌC	V	1964	Nam	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2564
108	NGUYỄN THỊ ÁI	H	1966	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3705
109	NGUYỄN THỊ	N	1962	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2380
110	TRẦN DUY	T	1959	Nam	Đà Nẵng	16/08/2017	160817-22730
111	TRƯƠNG ĐÌNH	H	1971	Nam	Đà Nẵng	16/08/2017	160817-2268
112	TRẦN THỊ THU	A	1971	Nữ	Đà Nẵng	17/08/2017	170817-2401
113	NGÔ THỊ KIM	L	1969	Nữ	Đà Nẵng	17/08/2017	170817-2398
114	PHAN THỊ NGỌC	T	1967	Nữ	Đà Nẵng	20/08/2017	200817-3218
115	LÊ VĂN	H	1969	Nam	Quảng Nam	28/11/2017	281117-6310

Đà Nẵng, ngày 2 tháng 8 năm 2019

BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

PHÓ GIÁM ĐỐC

BSCKII. Nguyễn Thành Trung

NGƯỜI NGHIÊN CỨU

ĐẶNG ANH ĐÀO

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

---- NHÓM TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG ----

STT	HỌ VÀ TÊN		NĂM SINH	GIỚI TÍNH	ĐỊA CHỈ	NGÀY KHÁM	MẪU BỆNH PHẨM
1	TRẦN THANH	H	1960	Nữ	Đà Nẵng	09/04/2016	090416-2463
2	NGUYỄN THỊ	P	1971	Nữ	Đà Nẵng	15/06/2016	150616-2715
3	NGUYỄN THỊ	T	1954	Nữ	Đà Nẵng	15/06/2016	150616-2714
4	PHẠM THỊ	N	1968	Nữ	Quảng Nam	17/06/2016	170616-2944
5	HOÀNG	T	1968	Nam	Đà Nẵng	30/06/2016	300616-3562
6	ĐÀM THỊ	T	1952	Nữ	Đà Nẵng	01/07/2016	010716-3519
7	PHAN QUANG	T	1962	Nam	Đà Nẵng	01/07/2016	010716-3515
8	NGUYỄN THỊ NGỌC	D	1964	Nữ	Quảng Nam	01/07/2016	010716-3494
9	LÊ NGỌC	T	1962	Nam	Đà Nẵng	02/07/2016	020716-3897
10	PHẠM VĂN	H	1946	Nam	Đà Nẵng	02/07/2016	020716-3903
11	NGUYỄN TRÍ	Đ	1977	Nam	Đà Nẵng	09/01/2017	090117-3156
12	PHẠM PHÚ	H	1970	Nam	Đà Nẵng	24/01/2017	240117-5557
13	NGUYỄN ANH	T	1965	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-35500
14	TRẦN VĂN	L	1958	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-34680
15	PHAN THANH	D	1968	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39010
16	NGÔ VĂN	Đ	1964	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39180

17	TRẦN BẢO	L	1967	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-39830
18	NGUYỄN VĂN	K	1947	Nam	Đà Nẵng	18/02/2017	180217-34750
19	NGUYỄN THỊ	B	1966	Nữ	Quảng Nam	07/04/2017	070417-5368
20	PHAN THÀNH	T	1955	Nữ	Đà Nẵng	27/04/2017	270417-3292
21	NGUYỄN VĂN	B	1962	Nam	Đà Nẵng	22/05/2017	220517-2325
22	THỦY THỊ	P	1969	Nữ	Quảng Nam	23/05/2017	230517-4286
23	TRẦN THỊ	P	1965	Nữ	Đà Nẵng	23/05/2017	230517-4530
24	HUỲNH THỊ	H	1952	Nữ	Đà Nẵng	23/05/2017	230517-4288
25	NGUYỄN THỊ XUÂN	T	1962	Nữ	Đà Nẵng	23/05/2017	230517-4287
26	VÕ THỊ ÁNH	N	1972	Nữ	Đà Nẵng	24/05/2017	240517-2251
27	LÊ ĐÌNH	H	1941	Nam	Đà Nẵng	30/05/2017	300517-2212
28	NGUYỄN VĂN	H	1952	Nam	Đà Nẵng	30/05/2017	300517-2512
29	TRẦN THỊ	Y	1952	Nữ	Quảng Nam	31/05/2017	310517-2863
30	MAI THỊ	C	1972	Nữ	Đà Nẵng	31/05/2017	310517-2864
31	HUỲNH	C	1965	Nam	Đà Nẵng	31/05/2017	310517-1319
32	HUỲNH NGHĨA HUY	T	1960	Nam	Đà Nẵng	02/06/2017	020617-2642
33	NGUYỄN	T	1960	Nam	Đà Nẵng	12/06/2017	120617-8737
34	LÊ	R	1968	Nam	Quảng Ngãi	12/06/2017	120617-8735
35	NGUYỄN THỊ NGỌC	T	1958	Nữ	Đà Nẵng	13/06/2017	130617-9639
36	LÊ ĐỨC	T	1970	Nam	Quảng Nam	07/07/2017	070717-9428
37	TRẦN VĂN	X	1969	Nam	Đà Nẵng	07/07/2017	070717-9312

38	TRẦN THỊ	G	1964	Nữ	Đà Nẵng	10/07/2017	100717-2236
39	NGUYỄN VĂN	Đ	1954	Nam	Quảng Nam	26/07/2017	260717-5470
40	NGUYỄN THỊ KIM	T	1967	Nữ	Quảng Ngãi	27/07/2017	270717-1299
41	TRẦN THỊ	N	1963	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3740
42	PHAN THỊ	L	1958	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3753
43	LÊ THỊ NGỌC	H	1959	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2202
44	ĐẶNG THỊ	Đ	1954	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2203
45	NGUYỄN THỊ	Đ	1963	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3743
46	PHẠM THỊ	T	1959	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3748
47	NGÔ VĂN	N	1965	Nam	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3749
48	ĐỖ	A	1962	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3764
49	MAI QUỐC	H	1953	Nam	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3807
50	NGÔ THỊ	H	1957	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3809
51	LƯƠNG	B	1953	Nam	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3813
52	HUỲNH	B	1960	Nam	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2330
53	NGUYỄN THỊ MỸ	L	1966	Nữ	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-2363
54	NGUYỄN NHO	P	1962	Nam	Đà Nẵng	29/07/2017	290717-3752
55	TRẦN THỊ	T	1968	Nữ	Quảng Ngãi	04/08/2017	040817-1353
56	DƯƠNG TIẾN	H	1960	Nam	Đà Nẵng	04/08/2017	040817-1027
57	TRẦN THỊ MAI	D	1951	Nữ	Đà Nẵng	06/09/2017	060917-7614
58	LÊ TỰ	M	1971	Nam	Đà Nẵng	10/09/2017	100917-3032
59	PHẠM THỊ	T	1965	Nữ	Đà Nẵng	14/09/2017	140917-1465

60	NGUYỄN THỊ	T	1961	Nữ	Đà Nẵng	14/09/2017	140917-2613
61	VÕ THỊ	D	1970	Nữ	Đà Nẵng	26/09/2017	260917-3123
62	NGUYỄN HỮU	S	1959	Nam	Đà Nẵng	25/10/2017	251017-6396
63	LÊ QUẢNG	Đ	1967	Nam	Đà Nẵng	25/10/2017	251017-6355
64	NGUYỄN HỮU	H	1967	Nam	Đà Nẵng	25/10/2017	251017-6348
65	PHẠM ANH	T	1957	Nam	Đà Nẵng	25/10/2017	251017-6399
66	TRƯƠNG CÔNG	V	1958	Nam	Đà Nẵng	25/10/2017	251017-6325
67	PHAN THỊ	B	1964	Nữ	Đà Nẵng	25/10/2017	251017-6366
68	NGUYỄN VĂN	D	1962	Nam	Đà Nẵng	25/10/2017	251017-6339
69	LÊ CÔNG	A	1959	Nam	Đà Nẵng	25/10/2017	251017-6324
70	ĐOÀN NGỌC	H	1958	Nam	Đà Nẵng	25/10/2017	251017-6322
71	DƯƠNG ĐỨC	X	1964	Nam	Đà Nẵng	25/10/2017	251017-6310
72	TRẦN XUÂN	T	1973	Nam	Đà Nẵng	16/11/2017	161117-4587
73	TRẦN	L	1965	Nam	Đà Nẵng	23/11/2017	231117-6230
74	NGUYỄN HỮU	M	1961	Nam	Đà Nẵng	23/11/2017	231117-61650
75	VÕ ĐÌNH	S	1966	Nam	Đà Nẵng	23/11/2017	231117-61420
76	TRẦN VĂN	T	1962	Nam	Đà Nẵng	23/11/2017	231117-61800
77	PHẠM	H	1965	Nam	Đà Nẵng	23/11/2017	231117-61080
78	LÊ VĂN	H	1969	Nam	Quảng Nam	18/12/2017	181217-7663
79	NGUYỄN THỊ	C	1953	Nữ	Đà Nẵng	21/12/2017	211217-7696

80	VÕ THỊ	P	1954	Nữ	Đà Nẵng	21/12/2017	211217-7697
81	VÕ THỊ	H	1958	Nữ	Đà Nẵng	21/12/2017	211217-7695
82	ĐOÀN THỊ KIM	A	1960	Nữ	Đà Nẵng	21/12/2017	221217-2625
83	HOÀNG THÀNH	N	1969	Nam	Đà Nẵng	05/01/2018	050118-1529
84	NGUYỄN VĂN	M	1960	Nam	Đà Nẵng	09/01/2018	090118-8191
85	TRẦN THỊ HUỲNH	H	1965	Nữ	Đà Nẵng	09/01/2018	090118-2582
86	NGUYỄN VĂN	C	1968	Nam	Quảng Nam	14/05/2018	140518-2021

Đà Nẵng, ngày 2 tháng 8 năm 2019

BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

PHÓ GIÁM ĐỐC

BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

BSCKII. Nguyễn Thành Trung

NGƯỜI NGHIÊN CỨU

ĐẶNG ANH ĐÀO

DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

----- NHÓM ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 -----

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	GIỚI TÍNH	QUÊ QUÁN	NGÀY VÀO VIỆN	SỐ VÀO VIỆN
1.	TRẦN THỊ C	1955	Nữ	Đà Nẵng	28/08/2014	1368A4
2.	LÊ THỊ T	1965	Nữ	Đà Nẵng	08/12/2015	2995A4
3.	NGUYỄN VĂN L	1963	Nam	Đà Nẵng	11/12/2015	3027A4
4.	MAI THỊ S	1964	Nữ	Đà Nẵng	13/12/2015	2956A4
5.	CHU THỊ NGỌC A	1965	Nữ	Đà Nẵng	17/01/2016	137A4
6.	NGUYỄN THỊ G	1963	Nữ	Đà Nẵng	22/02/2016	409A4
7.	TRÀ THANH T	1980	Nam	Đà Nẵng	27/02/2016	813A3
8.	PHAN THỊ T	1964	Nữ	Đà Nẵng	24/03/2016	751A4
9.	LÊ VĂN E	1957	Nam	Đà Nẵng	22/04/2016	972A4
10.	NGÔ THỊ X	1954	Nữ	Đà Nẵng	24/04/2016	982A4
11.	BÙI VĂN T	1947	Nam	Quảng Nam	28/04/2016	1049A4
12.	MAI THỊ B	1967	Nữ	Đà Nẵng	09/05/2016	1059A4
13.	MẠC NHƯ N	1966	Nam	Đà Nẵng	24/05/2016	1260A4
14.	ĐỖ THỊ NGỌC T	1935	Nữ	Đà Nẵng	28/05/2016	1718A2
15.	NGUYỄN THỊ V	1969	Nữ	Quảng Nam	06/06/2016	1396A4
16.	NGUYỄN VĂN C	1968	Nam	Đà Nẵng	07/06/2016	1384A4
17.	LÊ THỊ THANH T	1957	Nữ	Đà Nẵng	07/06/2016	1696A4
18.	TRẦN THỊ T	1962	Nữ	Đà Nẵng	08/06/2016	1358A4
19.	NGUYỄN THỊ T	1952	Nữ	Đà Nẵng	10/06/2016	2807A5
20.	NGUYỄN THỊ A	1965	Nữ	Đà Nẵng	20/06/2016	1531A4
21.	TRẦN T	1959	Nam	Đà Nẵng	24/06/2016	3016A5

22.	LÝ THỊ	X	1953	Nữ	Đà Nẵng	30/06/2016	1609A4
23.	PHẠM BÁ	L	1956	Nam	Đà Nẵng	04/07/2016	1643A4
24.	ĐỖ THỊ	T	1960	Nữ	Đà Nẵng	05/07/2016	1656A4
25.	PHAN THỊ TÚY	N	1963	Nữ	Đà Nẵng	05/07/2016	1658A4
26.	TRẦN THỊ KIM	H	1959	Nữ	Đà Nẵng	05/07/2016	1660A4
27.	TRẦN THỊ THANH	P	1956	Nữ	Đà Nẵng	06/07/2016	1674A4
28.	ĐỖ VĂN	D	1962	Nam	Đà Nẵng	06/07/2016	1676A4
29.	VŨ ĐỨC	B	1957	Nam	Đà Nẵng	06/07/2016	1679A4
30.	NGUYỄN HỮU	X	1945	Nam	Đà Nẵng	06/07/2016	1680A4
31.	NGUYỄN VĂN	Đ	1965	Nam	Đà Nẵng	07/07/2016	1689A4
32.	PHẠM PHÚ	M	1964	Nam	Đà Nẵng	08/07/2016	1697A4
33.	VÕ TRƯƠNG DUY	K	1981	Nam	Đà Nẵng	08/07/2016	1699A4
34.	NGUYỄN THỊ	A	1951	Nữ	Đà Nẵng	08/07/2016	1710A4
35.	TRƯƠNG VĂN	L	1958	Nam	Đà Nẵng	11/07/2016	1731A4
36.	HUỲNH VĂN	B	1965	Nam	Đà Nẵng	13/07/2016	1759A4
37.	NGUYỄN THỊ NHƯ	M	1962	Nữ	Đà Nẵng	14/07/2016	1746A4
38.	HỒ THỊ	H	1961	Nữ	Đà Nẵng	14/07/2016	1762A4
39.	HUỲNH VĂN	T	1954	Nam	Đà Nẵng	14/07/2016	1772A4
40.	TRẦN THỊ THU	L	1961	Nữ	Đà Nẵng	14/07/2016	1773A4
41.	TRẦN QUANG	V	1963	Nam	Đà Nẵng	19/07/2016	1828A4
42.	HÀ THANH	N	1965	Nữ	Đà Nẵng	19/07/2016	1830A4
43.	ĐẶNG THỊ KIM	V	1954	Nữ	Đà Nẵng	19/07/2016	1843A4
44.	NGUYỄN THỊ	B	1956	Nữ	Đà Nẵng	20/07/2016	1848A4
45.	PHAN CAO	T	1962	Nam	Đà Nẵng	20/07/2016	1849A4
46.	NGÔ	Q	1947	Nam	Đà Nẵng	20/07/2016	1850A4

47.	HỒ THỊ KIM	O	1969	Nữ	Đà Nẵng	20/07/2016	1851A4
48.	PHẠM BA	V	1960	Nam	Đà Nẵng	20/07/2016	1852A4
49.	NGUYỄN QUANG	T	1956	Nam	Đà Nẵng	21/07/2016	1874A4
50.	LÊ THỊ	N	1957	Nữ	Đà Nẵng	22/07/2016	1889A4
51.	NGUYỄN	L	1965	Nam	Đà Nẵng	25/07/2016	1914A4
52.	NGUYỄN THỊ	T	1945	Nữ	Đà Nẵng	26/07/2016	1844A4
53.	NGUYỄN THỊ HỒNG	T	1977	Nữ	Đà Nẵng	01/08/2016	1993A4
54.	NGUYỄN HỒNG	S	1951	Nam	Đà Nẵng	03/08/2016	2008A4
55.	PHẠM THỊ	T	1957	Nữ	Đà Nẵng	01/10/2016	2609A4
56.	TRẦN THỊ	N	1946	Nữ	Đà Nẵng	04/10/2016	2626A4
57.	LÊ THỊ	T	1945	Nữ	Đà Nẵng	04/10/2016	2628A4
58.	PHAN THỊ	L	1962	Nữ	Đà Nẵng	04/10/2016	2629A4
59.	LÊ VĂN	Đ	1930	Nam	Đà Nẵng	05/10/2016	2627A4
60.	NGUYỄN THỊ MINH	T	1964	Nữ	Đà Nẵng	11/10/2016	2624A4
61.	NGUYỄN THỊ	H	1959	Nữ	Đà Nẵng	12/10/2016	2717A4
62.	NGÔ THỊ	H	1956	Nữ	Đà Nẵng	12/10/2016	2719A4
63.	NGUYỄN THỊ PHƯƠNG	T	1969	Nữ	Đà Nẵng	12/10/2016	2724A4
64.	ĐOÀN THỊ	T	1954	Nữ	Quảng Nam	12/10/2016	2726A4
65.	TRƯƠNG HỒNG	V	1970	Nam	Quảng Nam	17/10/2016	2779A4
66.	TRẦN	T	1966	Nam	Đà Nẵng	21/10/2016	2822A4
67.	LÊ THỊ	T	1972	Nữ	Đà Nẵng	25/10/2016	2811A4
68.	LÊ THỊ	V	1952	Nữ	Quảng Nam	26/10/2016	2851A4
69.	MAI THỊ	C	1937	Nữ	Đà Nẵng	29/10/2016	2928A4
70.	ĐẶNG CÔNG	H	1960	Nam	Đà Nẵng	30/10/2016	2902A4
71.	TRƯƠNG CÔNG	H	1963	Nam	Đà Nẵng	30/10/2016	3090A4

72.	ĐINH THỊ	Đ	1963	Nữ	Quảng Nam	31/10/2016	2915A4
73.	LÊ THỊ	Đ	1967	Nữ	Đà Nẵng	01/11/2016	2918A4
74.	HỒ	T	1960	Nam	Đà Nẵng	07/11/2016	2953A4
75.	NGUYỄN THỊ	H	1959	Nữ	Đà Nẵng	07/11/2016	6175A5
76.	LÊ VĂN	M	1960	Nam	Quảng Nam	09/11/2016	2987A4
77.	HỒ NGỌC	S	1966	Nam	Nghệ An	25/11/2016	3130A4
78.	TRẦN	N	1955	Nam	Đà Nẵng	04/01/2017	3514A4
79.	NGUYỄN THẾ	L	1952	Nam	Đà Nẵng	26/01/2017	592A4
80.	LÊ	B	1950	Nam	Đà Nẵng	06/02/2017	327A4
81.	HUỲNH TẤN	L	1950	Nam	Đà Nẵng	08/02/2017	359A4
82.	NGUYỄN VĂN	T	1975	Nam	Quảng Ngãi	15/02/2017	420A4
83.	PHẠM HÙNG	T	1955	Nam	Đà Nẵng	17/02/2017	470A4
84.	NGUYỄN THỊ	L	1966	Nữ	Đà Nẵng	28/02/2017	538A4
85.	NGUYỄN DUY	H	1968	Nam	Quảng Nam	23/03/2017	878A4
86.	VÕ VĂN	B	1970	Nam	Đà Nẵng	24/03/2017	1837A1
87.	LÊ HỒNG	M	1960	Nam	Đà Nẵng	27/03/2017	920A4
88.	LÊ MINH	H	1952	Nam	Đà Nẵng	28/03/2017	955A4
89.	VÕ VĂN	T	1951	Nam	Đà Nẵng	04/04/2017	1035A4
90.	LÊ THỊ NHƯ	H	1958	Nữ	Đà Nẵng	10/05/2017	1348A4
91.	HUỲNH HẢI	N	1965	Nam	Đà Nẵng	17/05/2017	1340A4
92.	VÕ THỊ	A	1959	Nữ	Đà Nẵng	17/05/2017	1365A4
93.	NGUYỄN HÀ	T	1956	Nam	Đà Nẵng	24/05/2017	1438A4
94.	HOÀNG CÔNG	Q	1965	Nam	Đà Nẵng	31/05/2017	1562A4
95.	TRẦN THỊ	C	1965	Nữ	Quảng Nam	02/06/2017	4340B5
96.	VÕ THỊ	H	1952	Nữ	Quảng Nam	07/06/2017	1608A4

97.	PHAN XUÂN	T	1956	Nam	Đà Nẵng	13/06/2017	1743A4
98.	VÕ THỊ	M	1966	Nữ	Đà Nẵng	13/06/2017	1744A4
99.	DƯƠNG	Đ	1935	Nam	Đà Nẵng	13/06/2017	1745A4
100.	NGUYỄN THỊ	L	1966	Nữ	Đà Nẵng	13/06/2017	1746A4
101.	ĐẶNG THỊ	C	1957	Nữ	Đà Nẵng	13/06/2017	1747A4
102.	NGUYỄN THỊ	C	1939	Nữ	Đà Nẵng	13/06/2017	1748A4
103.	NGUYỄN THỊ	H	1968	Nữ	Đà Nẵng	15/06/2017	1760A4
104.	TRƯƠNG NGỌC	T	1956	Nam	Quảng Nam	20/06/2017	1821A4
105.	NGÔ MẠNH	T	1951	Nam	Đà Nẵng	22/06/2017	1837A4
106.	TRẦN VIẾT	T	1965	Nam	Đà Nẵng	24/06/2017	1802A4
107.	ĐẶNG QUANG	V	1954	Nam	Đà Nẵng	24/06/2017	1803A4
108.	MAI ĐĂNG	H	1973	Nam	Đà Nẵng	24/06/2017	1875A4
109.	HUỲNH VĂN	Đ	1970	Nam	Đà Nẵng	26/06/2017	1882A4
110.	NGUYỄN THỊ HẢI	Đ	1964	Nữ	Đà Nẵng	28/06/2017	1914A4
111.	TRẦN THANH	Q	1954	Nam	Quảng Nam	30/06/2017	1930A4
112.	BÙI THỊ	B	1956	Nữ	Quảng Nam	05/07/2017	1952A4
113.	ĐẶNG	T	1952	Nam	Đà Nẵng	11/07/2017	2082A4
114.	PHAN THỊ	E	1963	Nữ	Đà Nẵng	17/07/2017	2145A4
115.	LÊ MẠNH	H	1953	Nam	Đà Nẵng	25/07/2017	2238A4
116.	HỒ THỊ	V	1970	Nữ	Đắk Lắk	26/07/2017	2215A4
117.	ĐẶNG CÔNG	A	1963	Nam	Đà Nẵng	26/07/2017	2222A4
118.	NGUYỄN THỊ	X	1956	Nữ	Đà Nẵng	26/07/2017	2224A4
119.	VÕ THỊ KIM	A	1958	Nữ	Đà Nẵng	27/07/2017	2210A4
120.	TRẦN VĂN	H	1964	Nam	Đà Nẵng	30/07/2017	2264A4
121.	BÙI XUÂN	P	1979	Nam	Đà Nẵng	01/08/2017	2311A4

122.	NGUYỄN THỊ	T	1955	Nữ	Đà Nẵng	02/08/2017	2320A4
123.	NGÔ VĂN	H	1969	Nam	Quảng Nam	07/08/2017	2369A4
124.	TRẦN	C	1952	Nam	Đà Nẵng	09/08/2017	2395A4
125.	LÊ THÁI	T	1953	Nam	Đà Nẵng	09/08/2017	2399A4
126.	ĐOÀN VĂN	T	1977	Nam	Đà Nẵng	15/08/2017	2414A4
127.	HUỲNH TẤN	Q	1971	Nam	Đà Nẵng	16/08/2017	2385A4
128.	LA VĂN	B	1960	Nam	Đà Nẵng	17/08/2017	2517A4
129.	TẠ NGỌC	X	1965	Nam	Quảng Nam	30/08/2017	2558A4
130.	PHẠM THỊ	I	1955	Nữ	Đà Nẵng	28/11/2017	3584A4
131.	HUỲNH THANH	L	1976	Nam	Quảng Nam	06/12/2017	3566A4
132.	MAI VĂN	M	1963	Nam	Đà Nẵng	08/12/2017	3738A4
133.	LÊ THỊ	H	1971	Nữ	Đà Nẵng	16/12/2017	3826A4
134.	NGUYỄN HẢI	T	1960	Nam	Đà Nẵng	30/12/2017	2786A8
135.	HOÀNG THỊ TUYẾT	M	1967	Nữ	Quảng Ngãi	03/01/2018	3970A4
136.	LÊ VĂN	B	1955	Nam	Quảng Nam	08/01/2018	3968A4
137.	NGUYỄN ANH	S	1962	Nam	Đà Nẵng	23/01/2018	214A4

Đà Nẵng, ngày 2 tháng 7 năm 2019

BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

PHÓ GIÁM ĐỐC

BSCKII. Nguyễn Thành Trung

NGƯỜI NGHIÊN CỨU

ĐẶNG ANH ĐÀO