Liên quan nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối trước ghép thận

The relationship of plasma asymmetric dimethylarginine level with cardiovascular risk factors in end-stage renal disease patients prior kidney transplant

Nguyễn Thị Thúy*, *Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
Lê Việt Thắng** **Bệnh viện Quân y 103-Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ asymmetric dimethylarginine (ADMA) huyết tương và phân tích mối liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối trước ghép thận. *Đối tượng và phương pháp:* Mô tả cắt ngang có đối chứng 112 bệnh nhân có BTMGĐC trước ghép thận và 80 người khỏe mạnh tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 3/201-4/2020. *Kết quả:* Nồng độ ADMA trung bình nhóm bệnh: 0,62µmol/l cao hơn nhóm chứng: 0,17µmol/l với p<0,001. Có 98,2% bệnh nhân tăng ADMA huyết tương. Nồng độ ADMA cao hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,05) ở nhóm rối loạn lipid máu và nhóm có chỉ số sinh xơ vữa (AIP) cao so với nhóm không có các yếu tố nguy cơ trên. Nồng độ ADMA có tương quan thuận với một số yếu tố nguy cơ tim mạch như chỉ số AIP, cholesterol và đường kính nhĩ trái, r = 0,493, p<0,001. *Kết luận:* Tăng nồng độ ADMA huyết tương là phổ biến và có mối tương quan với AIP, cholesterol và đường kính nhĩ trái ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối trước ghép thận.

Từ khóa: Asymmetric dimethylarginin huyết tương, bệnh thận mạn giai đoạn cuối, ghép thận, yếu tố nguy cơ tim mạch.

Summary

Objective: To survey on plasma asymmetric dimethylarginine and relationship with some cardiovascular risk factors in end-stage renal disease patients who were indicated kidney transplantation. *Subject and method:* A controlled cross-sectional study in 112 end-stage renal disease (ESRD) patients who have indication kidney transplantation and 80 controlled healthy people at 103 Military Hospital from March 2018 to April 2020. *Result:* The median concentration of plasma ADMA in the patient group: 0.62µmol/l was higher than the control group: 0.17µmol/l with p<0.001. There were 98.2% of patients increased plasma ADMA. ADMA levels were higher in patients with dyslipidemia and high Atherogenic Index of Plasma (AIP), (p<0.05). The variables found to be positively correlated with ADMA levels were AIP, cholesterol and left atrial diameter, r = 0.493, p<0.001 *Conclusion:* Elevated plasma ADMA concentrations are common and correlated with AIP, cholesterol, and left atrial diameter in ESRD patients prior kidney transplant.

Keywords: Plasma asymmetric dimethylarginin (ADMA), end stage renal disease (ESRD), kidney transplantation, cardiovascular risk factor.

Ngày nhận bài: 30/5/2022, ngày chấp nhận đăng: 9/6/2022
Người phản hồi: Nguyễn Thị Thúy, Email: thuys0401@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Bệnh thận mạn (BTM) ngày một gia tăng ở Việt Nam cũng như trên thế giới, là một trong những bệnh mạn tính không lây gây tử vong đáng kể. Theo nghiên cứu đăng trên tạp chí Lancet, BTM chiếm tỷ lệ 9,1% trong đó có tới 7,6% bệnh nhân BTM tử vong do nguyên nhân tim mạch [1]. Khi BTM tiến triển thì các yếu tố nguy cơ tim mạch (YTNCTM) đặc hiệu của thận cũng xuất hiện. Nghiên cứu 3459 bệnh nhân BTM giai đoạn 5 tại Trung quốc cho thấy tỷ lệ mắc bệnh tim mạch là 9,8% [2]. Tần suất và mức độ xuất hiện các biến chứng tim mạch liên quan đến nhiều YTNC truyền thống như: Tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, béo phì, đái tháo đường, hút thuốc lá… cũng như YTNCTM phi truyền thống như: Protein niệu, homocystein, asymmetric dimethylarginine (ADMA) [3], [4]. ADMA có khả năng ức chế sinh tổng hợp chất nitric oxide (NO), dẫn tới rối loạn chức năng nội mạc, co mạch, tăng huyết áp và xơ vữa động mạch [5]. Nồng độ ADMA tăng cao có liên quan đến biến chứng tim mạch và tử vong ở bệnh nhân BTMGĐC cả trước và sau ghép thận [6]. Do đó, ADMA được xem là chất chỉ điểm độc lập cho nguy cơ tim mạch và tử vong do tim mạch. Ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về nồng độ ADMA ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối (BTMGĐC) có chỉ định ghép thận. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Khảo sát nồng độ ADMA huyết tương và mối liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân BTMTGĐC trước ghép thận.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng là 192 người được chia làm 2 nhóm:

Nhóm bệnh: 112 bệnh nhân ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán bệnh thận giai đoạn cuối do viêm cầu thận mạn và viêm thận bể thận mạn tính chuẩn bị ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103.

Nhóm chứng: 80 người khỏe mạnh có tuổi và giới tương đương nhóm bệnh.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2018-4/2020.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận mạn giai đoạn cuối, đã hoàn thiện hồ sơ ghép thận.

Tuổi từ 18 trở lên.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

BN tại thời điểm nghiên cứu nghi ngờ mắc bệnh ngoại khoa; mắc bệnh lý cấp tính.

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng:

Những người đi khám sức khoẻ được kết luận bình thường

Tuổi và giới tương đồng nhóm bệnh.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, so sánh bệnh chứng.

Tính cỡ mẫu theo công thức:

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

Trong đó: Z = 1,96, với độ tin cậy là 95%. p=0,45 (giá trị thấp nhất tỷ lệ ở các nghiên cứu trước). D = 0,1, độ chính xác mong muốn. Theo cách tính, tối thiểu nghiên cứu phải có 96 bệnh nhân. Trong nghiên cứu chúng tôi có 112 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Bệnh nhân được hỏi bệnh, khám bệnh phát hiện các triệu chứng lâm sàng.

Các xét nghiệm cận lâm sàng gồm: Huyết học, sinh hóa máu, sinh hoá nước tiểu. Tính toán chỉ số sinh xơ vữa: Dựa vào nồng độ triglyceride và HDL-C huyết tương, tính tự động theo trang web sau: *http://www.biomed.cas.cz/fgu/aip/calculator.php*

Khai thác và thống kê các yếu tố nguy cơ tim mạch bao gồm: THA (chẩn đoán THA theo Hội Tim mạch Việt Nam 2015), ĐTĐ (chẩn đoán ĐTĐ theo ADA 2010), rối loạn lipid máu (theo Khuyến cáo 2008 của Hội Tim mạch Việt Nam về rối loạn lipid máu), hút thuốc lá…

Định lượng nồng độ ADMA: Thực hiện trên bộ kit ADMA ELISA - Immundiagnostik - Đức, đã được thương mại hoá. Phương pháp ELISA trên máy Diagnosis Automotion, Inc; Model ELX800DA tại Bộ môn Sinh lý- Học viện Quân Y. Đánh giá tăng/giảm nồng độ dựa vào kết quả nhóm chứng.

2.3. Xử lý số liệu

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

3. Kết quả

Bảng 1. So sánh tuổi, giới giữa nhóm bệnh và chứng

Nhóm		Nam		Nữ		Chung	
		n	%	n	%	n	%
Nhóm chứng (1)	Tỷ lệ	50	62,5	30	37,5	80	100
	Tuổi trung bình (năm), ($\bar{X}$ ± SD)	34,90 ± 8,49		39,43 ± 7,71		36,60 ± 784	
Nhóm bệnh nhân (2)	Tỷ lệ	82	73,2	30	26,8	112	100
	Tuổi trung bình (năm) ($\bar{X}$ ± SD)	36,24 ± 9,09		37,86 ± 9,96		36,67 ± 9,31	
p		$p_{(1)}$, $p_{(2)}$>0,05[a]				$p_{(1),(2)}$>0,05[a]	

[a] *student T-test*

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi trung bình, tỷ lệ nam và nữ ở hai nhóm chứng và bệnh.

Bảng 2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ tim mạch nhóm bệnh

TT	Yếu tố nguy cơ	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
1	Tăng huyết áp	101	90,2
2	Thừa cân và béo phì	23	20,5
3	Rối loạn lipid máu	94	83,9
4	Chỉ số sinh vữa xơ > 0,11	73	65,2
5	Tăng hs-CRP máu > 2mg/l	50	44,6
6	Thiếu máu	104	93,7
7	Hút thuốc lá	25	22,3
8	Phì đại thất trái	60	54,5

Phân bố bệnh nhân theo các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ghép thận không đều, chiếm tỷ lệ cao nhất là thiếu máu, THA và RLLP máu.

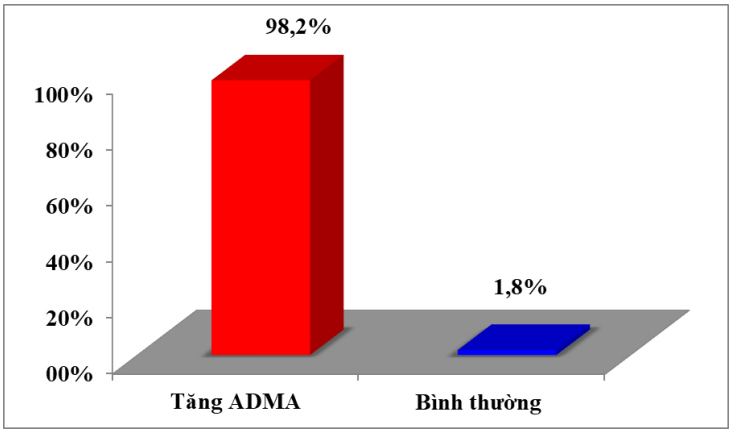
Bệnh nhân thừa cân béo phì chiếm tỷ lệ thấp nhất.

Bảng 3. So sánh nồng độ ADMA huyết tương ở nhóm bệnh và chứng

Chỉ tiêu	Nhóm bệnh (n = 112)	Nhóm chứng (n = 80)	p
ADMA (µmol/L) Trung vị (Tứ phân vị)	0,62 (0,50-0,74)	0,17 (0,13-0,23)	<0,001 [a]
Min	0,27	0,09	
Max	1,16	0,37	

Nhóm bệnh có nồng độ ADMA trung bình cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa, p<0,001.

Nồng độ ADMA nhỏ nhất và cao nhất ở nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh nhân tăng ADMA ở nhóm bệnh (n = 112)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ ADMA huyết tương so nhóm chứng chiếm tới 98,2%.

Bảng 4. Liên quan nồng độ ADMA với một số yếu tố nguy cơ tim mạch

Đặc điểm		ADMA (µmol/L), Trung vị (Tứ phân vị)
Tăng HA	Có (n = 101)	0,62 (0,50-0,74)
	Không (n = 11)	0,66 (0,46-0,80)
	p	>0,05[a]
Phì đại thất trái	Có (n = 60)	0,63 (0,53-0,74)
	Không (n = 50)	0,60 (0,47-0,74)
	p	>0,05[a]
Rối loạn lipid máu	Có (n = 94)	0,64 (0,52-0,76)
	Không (n = 18)	0,54 (0,39-0,64)
	p	<0,01[a]
Thừa cân, béo phì	Có (n = 23)	0,68 (0,49-0,87)
	Không (n=89)	0,62 (0,51-0,69)
	p	>0,05[a]
Thiếu máu	Có (n = 104)	0,62 (0,51-0,74)
	Không (n = 7)	0,61 (0,41-0,88)
	p	>0,05[a]
Tăng hs-CRP máu	Có (n = 50)	0,63 (0,55-0,81)
	Không (n = 62)	0,61 (0,46-0,70)
	p	>0,05[a]
Hút thuốc lá	Có (n = 25)	0,67 (0,55-0,73)
	Không (n = 87)	0,62 (0,49-0,74)
	p	>0,05[a]
Chỉ số AIP	< 0,11 (n = 39)	0,53 (0,42-0,63)
	0,11-0,21 (n = 21)	0,66 (0,55-0,74)
	> 0,21 (n = 52)	0,68 (0,60-0,84)
	p	<0,001[b]

[a]Mann-Whitney U test; [b]Kruskal-Wallis test

Nhóm bệnh nhân có RLLP máu; chỉ số sinh xơ vữa cao có nồng độ ADMA cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có đặc điểm trên, p<0,05 đến <0,001. Không có mối liên quan giữa ADMA với THA, phì đại thất trái, thừa cân béo phì, thiếu máu, tăng hs-CRP và hút thuốc lá, p>0,05.

Bảng 5. Tương quan đa biến của ADMA với một số yếu tố nguy cơ tim mạch

Chỉ số đánh giá	ADMA (µmol/L)		Phương trình tương quan
	r	P	
AIP	0,493	<0,001	ADMA = 0,176*AIP + 0,031*Cholesterol + 0,008*Đường kính nhĩ trái + 0,204
Cholesterol (mmol/L)			
Đường kính nhĩ trái (mm)			

Khi phân tích đa biến, chỉ số sinh xơ vữa, nồng độ cholesterol và đường kính nhĩ trái là các biến đồng tương quan thuận với nồng độ ADMA, hệ số tương quan r=0,493, p<0,001.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm bệnh nhân và các yếu tố nguy cơ tim mạch

Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 36,67 ± 9,31 tuổi. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi trẻ hơn so với nghiên cứu của Hoàng Trọng Ái Quốc (tuổi trung bình: 60,2 ± 15,54) [7] và các nghiên cứu khác. Điều này được lý giải là do sự khác biệt trong việc lựa chọn đối tượng trong nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là người bệnh mắc BMTGĐC chuẩn bị ghép thận. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các YTNC tim mạch chiếm tỷ lệ cao: 93,7% bệnh nhân có thiếu máu, 90,2% bệnh nhân có THA, 83,9% bệnh nhân có rối loạn lipid máu, 65,2% bệnh nhân có chỉ số sinh vữa xơ > 0,11. Kết quả tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Hữu Thịnh và cộng sự thực hiện trên bệnh nhân BTMGĐC chờ ghép thận: THA chiếm 98,2%, rối loạn lipid máu 40,4%, đái tháo đường 12,3% [8]. Nghiên cứu của Said MY cho thấy rối loạn lipid máu (> 80%), hút thuốc (54,8%), đái tháo đường (23,6%) [9].

4.2. Nồng độ ADMA và liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ADMA huyết tương của bệnh nhân BTMGĐC có chỉ định ghép thận là 0,62µmol/l, cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm chứng (ADMA: 0,17µmol/l) với p<0,001, có tới 98,2% bệnh nhân tăng ADMA so với nhóm chứng. Nghiên cứu của Hoàng Quốc Trọng Ái, nồng độ ADMA trung bình trong nhóm nghiên cứu là 0,88 ± 0,27µmol/l so với nhóm chứng là 0,49 ± 0,13µmol/l. Eiselt J và cộng sự theo dõi biến đổi nồng độ ADMA sau 1 năm ở nhóm bệnh nhân BTM giai đoạn 3-5 thấy nồng độ ADMA trung bình nhóm bệnh là 0,87µmol/l (0,79-0,98) so với nhóm chứng là 0,77µmol/l (0,69-0,86) [10]. Lu TM và cộng sự nghiên cứu 298 bệnh nhân BTMT giai đoạn III-IV có chụp mạch vành vì đau ngực và/hoặc nghi ngờ bệnh mạch vành cho thấy nồng độ trung bình ADMA là 0,49 ± 0,11µmol/l, và không có sự khác biệt ở nhóm đái tháo đường và nhóm không đái tháo đường [11]. Từ các kết quả trên cho thấy nồng độ ADMA trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nồng độ ADMA tăng được mô tả trong một số bệnh lý như tăng huyết áp, bệnh mạch vành, tăng áp động mạch phổi, tăng phospho máu, tiền sản giật, đái tháo đường, tắc mạch ngoại vi, BTM và đặc biệt là BTMGĐC. Các bằng chứng thí nghiệm thuyết phục đã cho thấy ADMA ức chế các enzyme nitric oxide synthase sinh tổng hợp nitric oxide dẫn tới gia tăng giải phóng lượng hormone norepinephrine từ hệ thần kinh giao cảm. Kích hoạt hệ thần kinh giao cảm làm suy giảm khả năng giản nở nội mạch, trong khi đó chất nitric oxide có tác dụng làm giãn mạch ở người khỏe mạnh. Nhiều nghiên cứu đã xác định ADMA huyết tương là yếu tố dự báo tử vong về bệnh tim mạch mạnh thứ hai ở bệnh nhân BTM. Các nghiên cứu cho thấy tần suất gặp các biến cố tim mạch sẽ tăng lên liên quan đến giảm mức lọc cầu thận, tăng huyết áp, đái tháo đường [5].

Nồng độ ADMA tăng cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân rối loạn lipid máu, tăng chỉ số sinh xơ vữa so với nhóm không có các YTNC trên. Các nghiên cứu đã chỉ ra ADMA tham gia vào quá trình ức chế sinh tổng hợp NO- một chất gây giãn mạch, do đó ADMA sẽ thúc đẩy quá trình sinh xơ vữa. Kết quả của chúng tôi cho thấy có mối tương quan thuận giữa chỉ số AIP, cholesterol với nồng độ

ADMA, r = 0,49. Những bệnh nhân có chỉ số sinh xơ AIP càng cao thì nồng độ ADMA càng cao: AIP < 0,1, nồng độ ADMA là 0,53; AIP từ 0,11-0,21, nồng độ ADMA là 0,66; AIP > 0,21, nồng độ ADMA là 0,68. Rối loạn lipid máu có nồng độ ADMA là 0,64µmol/l, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không rối loạn lipid máu (nồng độ ADMA là 0,54µmol/l). Nghiên cứu của Hoàng Quốc Trọng Ái cũng kết luận có mối tương quan giữa triglyceride với nồng độ ADMA.

Thừa cân béo phì là một trong những yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng liên quan đến tiến triển BTM và BTMGĐC do hoạt hóa endocrine để tổng hợp mỡ trắng, qua đó thúc đẩy phản ứng viêm, stress oxy hóa, rối loạn chuyển hóa lipid, kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, đề kháng insulin, dễ trở thành đái tháo đường típ 2. Yếu tố viêm xuất hiện sớm trong BTM và thúc đẩy hình thành xơ vữa động mạch, tăng tình stress oxy hóa và tích lũy các sản phẩm chuyển hóa đầu cuối, nồng độ CRP tăng theo mức độ tiến triển bệnh thận. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ ADMA cao hơn ở nhóm thừa cân béo phì, tăng CRP, hút thuốc lá so với nhóm không có các YTNC trên nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác ở trong nước cũng như trên thế giới như nghiên cứu của Said MY và cộng sự cũng ghi nhận mối tương quan giữa nồng độ CRP và ADMA nước tiểu [9].

5. Kết luận

Nồng độ ADMA ở bệnh nhân BTMGĐC có chỉ định ghép thận là 0,62µmol/l, cao hơn so với người khỏe mạnh 0,17µmol/l, với p<0,001. Có tới 98,2% bệnh nhân có tăng nồng độ ADMA so nhóm chứng.

Nhóm bệnh nhân có RLLP máu; chỉ số sinh xơ vữa cao có nồng độ ADMA cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có đặc điểm trên, p<0,05 đến <0,001. Không có mối liên quan giữa ADMA với THA, phì đại thất trái, thừa cân béo phì, thiếu máu, tăng hs-CRP và hút thuốc lá, p>0,05.

Tài liệu tham khảo

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020) *Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet 395(10225): 709-733.
2. Yuan J, Zou XR, Han SP et al (2017) *Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: Results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE)*. BMC Nephrol 18(1): 23. doi: 10.1186/s12882-017-0441-9.
3. Gopu CL, Haria PR, George R et al (2013) *Simultaneous determination of homocysteine and asymmetric dimethylarginine in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 939: 32-37.
4. Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y (2018) *Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease*. Nitric Oxide 78: 113-120.
5. Dobrian AD, (2012) *ADMA and NOS regulation in chronic renal disease: beyond the old rivalry for l-arginine*. Kidney Int 81(8): 722-724.
6. Abedini S et al (2010) *Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in renal transplant recipients*. Kidney Int 77(1): 44-50.
7. Hoàng Trọng Ái Quốc, V.T., Hoàng Viết Thắng (2016) *Nghiên cứu nồng độ asymetric dimethylarginine huyết tương và mối liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối*. Tạp chí Y Dược học- Trường Đại học Y dược Huế, 2015. Tập 6 (02) - Số 32/2016; tr. 51.
8. Nguyễn Hữu Thịnh, N.T.T.H., Hoàng Bùi Bảo (2014) *Khảo sát một số yếu tố nguy cơ tim mạch và bất thường điện tim, siêu âm tim ở bệnh nhân đang chờ ghép thận*. Tại chí Y Dược học.
9. Said MY, Douwes RM, van Londen M et al (2019) *Effect of renal function on homeostasis of asymmetric dimethylarginine (ADMA): Studies in donors and recipients of renal transplants*. Amino Acids 51(3): 565-575. doi: 10.1007/s00726-018-02693-z.
10. Eiselt J, Rajdl D, Racek J et al (2014) *Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: A one-year follow-up study*. Kidney Blood Press Res 39(1): 50-57. doi: 10.1159/000355776.
11. Lu TM, Chung MY, Lin CC et al (2011) *Asymmetric dimethylarginine and clinical outcomes in chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol 6(7): 1566-1572. doi: 10.2215/CJN.08490910.