

Liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

The relationship between plasma levels of hs-CRP and some clinical and subclinical characteristics in patients with type 2 diabetes

Trương Đình Cẩm

Bệnh viện Quân y 175

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết tương với một số yếu tố nguy cơ tim mạch và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị tại Bệnh viện Quân y 175. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 118 bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị tại Khoa Tim mạch, Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 04/2018 đến tháng 03/2019. **Kết quả:** Nồng độ hs-CRP huyết tương có mối tương quan thuận mức độ ít với tuổi $r = 0,256$, $p < 0,01$ và BMI với $r = 0,233$, $p < 0,05$. Đồng thời, nồng độ hs-CRP có mối tương quan nghịch mức độ ít với HDL-C với $r = -0,29$, $p < 0,05$. Nồng độ trung bình hs-CRP huyết tương tăng dần theo số lượng yếu tố nguy cơ, trong đó nhóm bệnh nhân có 4 yếu tố nguy cơ có nồng độ hs-CRP huyết tương trung bình cao nhất với $12,16 \pm 32,85\text{mg/L}$, nhóm có 1 yếu tố nguy cơ thấp nhất với $2,61 \pm 4,68\text{mg/L}$, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tăng hs-CRP có mối liên quan độc lập với yếu tố nguy cơ protein niệu dương tính với tỉ suất chênh là 6,282, $p < 0,05$. Nồng độ trung bình hs-CRP huyết tương giữa các phân nhóm cholesterol máu theo mục tiêu điều trị (tốt, chấp nhận, kém) khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. **Kết luận:** Nồng độ hs-CRP huyết tương tương quan thuận mức độ ít với tuổi và BMI, tương quan nghịch mức độ ít với HDL-C. Tăng hs-CRP liên quan độc lập với nguy cơ protein niệu dương tính. Có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ trung bình hs-CRP huyết tương giữa các phân nhóm cholesterol máu theo mục tiêu điều trị.

Từ khóa: hs-CRP, yếu tố nguy cơ tim mạch, đái tháo đường type 2.

Summary

Objective: To investigate the relationship between plasma levels of hs-CRP with some clinical and subclinical characteristics of type 2 diabetic patients treated at 175 Military Hospital. **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 118 patients with type 2 diabetes. They were treated at 175 Military Hospital from April 2018 to March 2019. **Result:** Plasma concentrations of hs-CRP had a low positive correlation significantly with age ($r = 0.256$, $p < 0.01$), and BMI ($r = 0.233$, $p < 0.05$). At the same time, plasma hs-CRP concentrations had a low negative correlation significantly with HDL-C ($r = -0.29$, $p < 0.05$). The average concentration of Hs-CRP plasma gradually increased with the number of risk factors, in which the patients had 4 risk factors with the highest average plasma hs-CRP level with $12.16 \pm 32.85\text{mg/L}$, the group with 1 risk factor was the lowest with $2.61 \pm 4.68\text{mg/L}$, this difference was

Ngày nhận bài: 09/3/2020, ngày chấp nhận đăng: 12/3/2020

Người phản hồi: Trương Đình Cẩm; Email: truongcam1967@gmail.com - Bệnh viện Quân y 175

not statistically significant with $p > 0.05$. Increased hs-CRP had an independent association with positive protein, protein risk factors with $OR = 6.282$, $p < 0.05$. The mean concentration of hs-CRP plasma between blood cholesterol groups according to treatment goals (good, accepted, poor) was significantly different with $p < 0.05$. **Conclusion:** Plasma concentrations of hs-CRP have a low positive correlation with age and BMI, and a low inverse correlation with HDL-C. Increased hs-CRP has an independent association with positive urine protein. There were difference significantly in plasma hs-CRP concentrations between blood cholesterol groups according to treatment goals.

Keywords: High sensitivity reactive Protein C, cardiovascular risk factors, type 2 diabetes.

1. Đặt vấn đề

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh mạn tính do hậu quả của việc thiếu hoặc mất hoàn toàn insulin, rối loạn này có thể đưa đến các biến chứng cấp tính, các tình trạng dễ bị nhiễm trùng, và biến chứng thường gặp nhất là biến chứng tim mạch. Đây là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân (BN) ĐTĐ [1]. [3]. Ngày càng người ta càng thấy rõ sự liên quan giữa bệnh ĐTĐ, xơ vữa động mạch (XVDM) với tình trạng viêm kéo dài. Bệnh nhân ĐTĐ type 2 có sự gia tăng nồng độ hs-CRP, đồng thời có giá trị tiên lượng tử vong cũng như tử vong do tim mạch mạnh hơn các yếu tố nguy cơ tim mạch khác. Nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới khi tiến hành nghiên cứu nồng độ hs-CRP huyết tương đã cho thấy có liên quan đến sự xuất hiện, tiến triển cũng như biến chứng tim mạch của ĐTĐ [4], [5], [7]. Với ý nghĩa và sự quan trọng như vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Quân y 175.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 118 BN ĐTĐ type 2 tuổi từ 18 trở lên vào điều trị tại Bệnh viện Quân y 175 trong thời gian từ tháng 4/2018 đến tháng 3/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Theo tiêu chuẩn của Hội đồng Chuyên gia về Chẩn đoán và Phân loại Bệnh đái tháo đường type 2

thuộc Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (American Diabetes Association - ADA) năm 2014.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Có bệnh lý viêm tăng CRP:

Bệnh mạch vành cấp hoặc mạn tính.

Các bệnh tại tim: Viêm cơ tim, suy tim, viêm niêm mạc trong tim.

Đột quỵ, viêm tắc động mạch, viêm thành mạch dị ứng.

Thấp khớp cấp, viêm khớp dạng thấp, bệnh hệ thống.

Viêm gan virus cấp, đợt cấp viêm gan mạn, vàng da tắc mật.

Bệnh thận mạn.

Những tình trạng nhiễm trùng cấp tính: Viêm phổi, viêm ở tai, mũi, họng, cơ xương, màng não...

Định lượng hs-CRP (mg/L) bằng phương pháp đo miễn dịch độ đục trên máy AU-640 của hãng OLYMPUS tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 175.

Để phân tích kết quả, máy sinh hóa sử dụng ngưỡng cắt của nồng độ CRP (cut-off volume).

Nồng độ CRP < 1mg/L: Ngưỡng cắt thấp.

Nồng độ CRP từ 1 - 3mg/L: Ngưỡng cắt trung bình.

Nồng độ CRP > 3mg/L: Ngưỡng cắt cao.

Phân tầng nguy cơ tim mạch dựa vào nồng độ hs-CRP theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Hoa Kỳ 2016.

Đánh giá hiệu quả điều trị đái tháo đường theo khuyến cáo của Hội Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam [2].

Chỉ số	Đơn vị	Tốt	Chấp nhận	Kém
Glucose máu lúc đói	mmol/l	4,4 - 6,1	> 6,1 - 7	> 7
HbA _{1c}	%	< 6,5	6,5 - 7,5	> 7,5
Cholesterol TP	mmol/l	< 4,5	4,5 - 5,2	> 5,3
HDL-C	mmol/l	> 1,1	1,1 - 0,9	< 0,9
Triglycerid	mmol/l	< 1,5	1,5 - 2,2	> 2,2
LDL-C	mmol/l	< 2,5	2,5 - 3,4	> 3,4

2.2. Phương pháp

Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

2.3. Xử lý số liệu

Nghiên cứu được nhập số liệu bằng phần mềm Excel 2016 và được xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 22.0. Sử dụng kiểm định phi tham số Wilcoxon và (Kruskal-Wallis) khi biến phụ thuộc (nồng độ hs-CRP) không có phân phối chuẩn.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm phân bố tuổi, giới

		Nam	Nữ	p
Giới	n	53	65	
	%	44,9	55,1	
Tuổi trung bình (± SD)		57,77 ± 13,71	63,26 ± 10,1	<0,05
		60,8 ± 12,12		

Nhận xét: Nam giới chiếm tỷ lệ 44,9%, nữ giới 55,1%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 60,8 ± 12,12 tuổi, tuổi trung bình nam giới thấp hơn tuổi trung bình nữ giới có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 2. Đặc điểm đường máu lúc đói và HbA_{1c}

Thông số	Min - Max	$\bar{X} \pm SD$	Tham chiếu	One sample T-test
Glucose máu lúc đói (mmol/l)	2,8 - 34,6	11,35 ± 6,15	4,1 - 5,9	< 0,05
HbA _{1c} (%)	4,9 - 14,6	8,07 ± 2,4	4 - 6	<0,05

Nhận xét: Giá trị trung bình đường máu lúc đói là $11,35 \pm 6,15$ mmol/l và giá trị trung bình HbA_{1c} là $8,07 \pm 2,4\%$. Khi so sánh với các giá trị tham chiếu thì các giá trị trung bình đều cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2. Liên quan giữa nồng độ hs-CRP với một số yếu tố nguy cơ tim mạch, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3. Hệ số tương quan giữa hs-CRP với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Các yếu tố nguy cơ	Hs-CRP	
	r	p
Tuổi	0,256	<0,01
Thời gian phát hiện đái tháo đường	-0,26	>0,05
Huyết áp tâm thu	0,05	>0,05
BMI	0,233	<0,05
Glucose máu lúc đói	0,148	>0,05
HbA _{1c}	0,07	>0,05
Cholesterol	-0,12	>0,05
Triglyceride	0,13	>0,05
LDL-C	-0,11	>0,05
HDL-C	-0,29	<0,01

Nhận xét: Nồng độ Hs-CRP huyết tương có mối tương quan thuận mức độ ít với tuổi $r = 0,256$, $p < 0,01$ và BMI với $r = 0,233$, $p < 0,05$. Đồng thời, nồng độ hs-CRP có mối tương quan nghịch mức độ ít với HDL-C với $r = -0,29$, $p < 0,05$.

Bảng 4. Nồng độ trung bình hs-CRP huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Yếu tố nguy cơ		Hs-CRP (mg/L)		p (Wilcoxon)
		$\bar{X}$	SD	
Tuổi (năm)	> 60	5,31	11,85	>0,05
	< 60	10,1	24,1	
Giới	Nam	7,26	13,68	>0,05
	Nữ	8,0	22,5	
Hút thuốc	Có	6,64	8,09	>0,05
	Không	7,79	19,93	
Thừa cân béo phì	Có	10,87	25,06	>0,05
	Không	4,95	11,15	
Rối loạn lipid máu	Có	6,73	19,39	>0,05
	Không	9,55	18,98	
Tăng huyết áp	Có	9,77	22,54	>0,05

	Không	3,22	4,89	
Protein niệu	Có	12,08	19,1	>0,05
	Không	6,9	19,22	

Nhận xét: Đối với các phân nhóm thì sự khác biệt về nồng độ hs-CRP huyết tương không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 5. Liên quan nồng độ hs-CRP huyết tương với sự phối hợp các yếu tố nguy cơ

Số yếu tố nguy cơ	n	Tỷ lệ %	Hs-CRP	
			$\bar{X}$	SD
1	14	11,86	2,61	4,68
2	35	29,66	5,22	12,77
3	43	36,44	8,88	14,81
4	25	21,18	12,16	32,85
p (Kruskal-Wallis)	> 0,05			

Nhận xét: Nồng độ trung bình hs-CRP huyết tương tăng dần theo số lượng yếu tố nguy cơ, trong đó nhóm bệnh nhân có 4 yếu tố nguy cơ có nồng độ hs-CRP huyết tương trung bình cao nhất với $12,16 \pm 32,85\text{mg/L}$, nhóm có 1 yếu tố nguy cơ thấp nhất với $2,61 \pm 4,68\text{mg/L}$. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 6. Liên quan giữa hs-CRP và một số yếu tố nguy cơ tim mạch

Yếu tố nguy cơ	Hệ số β	p	OR	CI 95%
Tuổi ≥ 60	0,618	>0,05	1,855	0,764 - 4,503
Giới (nam)	-0,085	>0,05	0,919	0,374 - 2,255
Hút thuốc lá	0,815	>0,05	2,259	0,455 - 11,206
Thừa cân béo phì	0,53	>0,05	1,699	0,713 - 4,051
Rối loạn lipid máu	-0,22	>0,05	0,978	0,341 - 2,803
Tăng huyết áp	-0,516	>0,05	0,597	0,227 - 1,572
Protein niệu dương tính	1,838	<0,05	6,282	1,794 - 22,564

Nhận xét: Trong các yếu tố nguy cơ tim mạch trên thì tăng hs-CRP có mối liên quan độc lập với yếu tố nguy cơ protein niệu dương tính với tỉ suất chênh lần lượt là 6,282, kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 7. Liên quan nồng độ hs-CRP với cholesterol đạt mục tiêu

Mức độ cholesterol	Hs-CRP (mg/L)	$\bar{X}$	SD	p (Kruskal-Wallis)
Tốt (n = 37)		4,03	7,77	<0,05
Chấp nhận (n = 25)		4,57	7,12	
Kém (n = 53)		14,95	31,03	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ trung bình hs-CRP huyết tương giữa các phân nhóm cholesterol máu theo mục tiêu điều trị với $p < 0,05$.

4. Bàn luận

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, đặc điểm phân bố tuổi và giới tương đồng so với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước. Bên cạnh đó, chúng tôi nhận thấy rằng sự kiểm soát đường máu ở các bệnh nhân đái tháo đường type 2 này chưa được tối ưu, còn cao hơn mục tiêu điều trị rất đáng kể. Khi so sánh với các giá trị tham chiếu của người bình thường thì 2 chỉ số này đều cao hơn rõ rệt và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu của Đào Thị Dừa năm 2017, Trần Thanh Sang và cộng sự năm 2014 [1], [3].

Nghiên cứu của Trần Thanh Sang và cộng sự cho thấy, mối tương quan giữa hs-CRP với tuổi là 0,01, và không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,98$ [3] và nghiên cứu của Amanullah Safiullah và cộng sự trên 400 đối tượng ĐTĐ type 2, hệ số tương quan giữa tuổi và nồng độ hs-CRP là $r = 0,168$, kết quả cho thấy có mối tương quan giữa tuổi và nồng độ hs-CRP là không đáng kể [4]. Mối tương quan giữa hs-CRP và BMI theo tác giả Trần Thanh Sang là $r = 0,26$; $p = 0,001$ và nghiên cứu của Lê Thị Thu Hương là $r = 0,255$ ($p = 0,016$) [3] và nghiên cứu của Tajiri và cộng sự (2005), hệ số tương quan này là 0,448 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [7], nghiên cứu của Manhajan và cộng sự (2009), kết quả này là $r = 0,24$, $p < 0,05$ [6]. Để lý giải cho kết quả này, chúng tôi cho rằng đề kháng insulin và thừa cân béo phì là yếu tố chính trong hội chứng chuyển hóa, do đó mỡ tạng sản xuất ra các yếu tố viêm bao gồm PAI-1, TNF- α , IL-6, angiotensinogen, CRP. Trên đối tượng có đường huyết bình thường nhưng có béo phì, người ta ghi nhận có tăng CRP, IL-6, PAI-1, các yếu tố đông máu, các marker của rối loạn chức năng nội mô, và giảm adiponectin, các bất thường này tỷ lệ thuận với mức độ béo phì, và sự kết hợp với đề kháng insulin là yếu tố chi phối chính yếu cho các rối loạn này. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu của Đào Thị Dừa cho

thấy nồng độ hs-CRP có mối tương quan thuận khá chặt chẽ với triglyceride ($r = 0,57$, $p < 0,01$), tương quan nghịch khá chặt chẽ với HDL-C ($r = -0,46$, $p < 0,01$) [1]. Kết quả của tác giả Angelo và cộng sự (2015) cũng cho kết quả tương đồng, có mối tương quan thuận giữa hs-CRP huyết tương với LDL-C với $r = 0,255$, $p = 0,034$ [5].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chưa ghi nhận được sự khác biệt rõ rệt về nồng độ hs-CRP ở các nhóm có và không có các yếu tố nguy cơ tim mạch. Điều này có thể là do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn (Bảng 4). Tuy nhiên, khi phân tích phối hợp các yếu tố nguy cơ tim mạch thì nhận thấy rằng bệnh nhân càng có nhiều yếu tố nguy cơ thì nguy cơ mắc các biến cố tim mạch càng cao (Bảng 5). Điều này cho thấy biến cố tim mạch là sự phối hợp đa yếu tố và các yếu tố này dường như có tác dụng cộng hưởng với nhau. Do đó, đặt ra vấn đề cần kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ trên ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Khi phân tích hồi quy đa biến chúng tôi nhận thấy có mối tương quan độc lập với protein niệu (Bảng 6). Điều này có thể được giải thích đó là khi thời gian phát hiện bệnh kéo dài đã làm gia tăng biến chứng thận. Thời gian phát hiện bệnh liên quan có ý nghĩa với cả tỷ lệ và đặc điểm tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường nói chung. Từ kết quả này, chúng tôi nhận thấy rằng sự xuất hiện protein niệu thực sự là một dấu chỉ điểm rất quan trọng ở bệnh nhân đái tháo đường, và có mối liên quan mật thiết đến nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Nga (2014) cho thấy vi protein niệu thường xuất hiện sớm, tương đương với những biến chứng vòng mạc song nếu tổn thương thể macroalbumin niệu nhất là suy thận mạn các giai đoạn sẽ muộn hơn. Đồng thời, với khoảng thời gian phát hiện bệnh trên 10 năm thì tỷ lệ BN có tổn thương thận lại cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng bệnh [2].

Khi đánh giá mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết tương với mức độ kiểm soát mỡ máu chúng tôi thấy rằng việc kiểm soát tốt mức độ cholesterol máu có ý nghĩa rất quan trọng trong làm giảm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo

đường (Bảng 7). Điều này cũng được giải thích đó là rối loạn lipid máu có mối liên quan chặt chẽ đến việc hình thành mảng vữa xơ cũng như tính ổn định của mảng vữa xơ đó. Khi kiểm soát tốt tình trạng rối loạn lipid máu có thể làm giảm quá trình trên từ đó làm giảm quá trình đáp ứng viêm tại tổn thương mạch máu do vữa xơ, từ đó làm giảm hs-CRP.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 118 bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị tại Bệnh viện Quân y 175, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Nồng độ hs-CRP huyết tương có mối tương quan thuận với tuổi ($r = 0,256$, $p < 0,01$) và BMI ($r =$

$0,233$, $p < 0,05$), tương quan nghịch với HDL-C ($r = -0,29$, $p < 0,01$).

Tăng hs-CRP có mối liên quan độc lập có ý nghĩa với protein niệu dương tính (OR = 6,282, $p < 0,05$).

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ trung bình hs-CRP huyết tương giữa các phân nhóm cholesterol máu theo mục tiêu điều trị (tốt, chấp nhận, kém) với $p < 0,05$.

Tài liệu tham khảo