

Nghiên cứu nồng độ acid uric huyết thanh và tỷ acid uric/creatinine huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Võ Thái Dương¹, Nguyễn Hoàng Thanh Vân^{1*}

(1) Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ acid uric huyết thanh (AUHT) và tỷ acid uric/creatinine huyết thanh (AU/Cr HT) ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Đánh giá mối tương quan giữa acid uric huyết thanh, tỷ acid uric/creatinine huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được thực hiện trên 141 bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 đến khám và điều trị tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Khánh Hòa trong thời gian nghiên cứu từ tháng 04/2022 đến 06/2023, bằng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0. **Kết quả:** Nam giới chiếm 56%, nữ giới chiếm 44%. Tuổi trung bình là $55,3 \pm 9,7$ tuổi. Thời gian phát hiện đái tháo đường là $9,4 \pm 6,6$ năm. Tỷ lệ tăng huyết áp chiếm 42,6%. Tỷ lệ béo phì chiếm 26,2%. Vòng bụng TB: $81,06 \pm 8,9$ cm. 39% kiểm soát tốt glucose HT đói, 36,9% kiểm soát tốt HbA1c. Mức lọc cầu thận trung bình là: $83,42 \pm 22,81$ (ml/ph/1,73 m²), giảm MLCT chiếm 11,3%. Nồng độ AUHT TB là: $345,87 \pm 98,57$ mmol/l, giá trị AU/Cr HT TB là: $4,23 \pm 1,3$, có 23,4% bệnh nhân tăng AUHT. Có mối tương quan nghịch giữa AUHT và MLCT, $r = -0,409$. Có mối tương quan thuận giữa tỷ AU/Cr và MLCT, $r = 0,512$. Có mối tương quan thuận giữa AUHT và creatinine HT, $r = 0,390$. Nồng độ AUHT ở nhóm có BTM cao hơn nhóm không BTM, $p < 0,05$. Có mối liên quan giữa AUHT theo giai đoạn BTM, $p < 0,001$. Có mối liên quan giữa AU/Cr theo giai đoạn BTM, $p < 0,0001$. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) giữa nồng độ AUHT và mức độ ACR niệu. Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến: $MLCT = 118,122 + 5,449 \cdot AU/Cr - 0,674 \cdot \text{Tuổi} - 3,563 \cdot \text{Ure} - 0,014 \cdot \text{ACR}$, với $R^2 = 64,1\%$, $B = 5,449$, $p < 0,001$. Phân tích đường cong ROC: Giá trị AUHT: AUC = 0,767, $p < 0,001$, PI: 433,5, Se: 56,3%, Sp: 87,2%. Giá trị AU/Cr HT: AUC = 0,131, $p < 0,05$. **Kết luận:** Tỷ AU/Cr HT có giá trị tiên lượng BTM trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 ($R^2 = 64,1\%$, $B = 5,449$). Nồng độ AUHT có giá trị trong dự báo xuất hiện BTM trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 (AUC = 0,767, điểm cắt là 434 (μmol/l), có Se: 56,3% và Sp: 87,2%.

Từ khóa: đái tháo đường (ĐTĐ), acid uric huyết thanh, tỷ acid uric/creatinine huyết thanh.

Study on serum uric acid concentration and serum uric acid/creatinine ratio in patients with type 2 diabetes

Vo Thai Duong¹, Nguyen Hoang Thanh Van^{1*}

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Objectives: 1. Determination of serum uric acid concentration and serum uric acid/creatinine ratio in patients with type 2 diabetes. 2. Find out correlations between serum uric acid, serum uric acid/creatinine ratio and some clinical and paraclinical characteristics in patients with type 2 diabetes. **Materials and methods:** 141 patients with type 2 diabetes, at the Examination Department of Khanh Hoa Provincial General Hospital from April 2022 to June 2023; method: cross-sectional descriptive study, data processing using SPSS 18.0 software. **Results:** men account for 56% , women account for 44%. The average age was 55.3 ± 9.7 year. The average time to detect diabetes is 9.4 ± 6.6 year. The rate of hypertension is 42.6%. The obesity rate is 26.2%. Average waist circumference: 81.06 ± 8.9 cm. Good fasting blood glucose control accounts for 39.0%, good HbA1c control accounts for 36.9%. The average GFR is: 83.42 ± 22.81 (ml/min/1.73m²), GFR reduction accounts for 11.3%, CKD accounts for 43.9%. The average serum UA concentration was: 345.87 ± 98.57 mmol/l, the average serum UA/Cre value was: 4.23 ± 1.3 , with 23.4% increased serum UA. There is a negative correlation between UA and GFR, $r = -0.409$. UA concentration in the group with CKD was higher than the group without CKD, $p < 0.05$. There is an association between UA according to CKD stage, $p < 0.001$. There is a relationship between UA/Cre according to CKD stage, $p < 0.0001$. There is a statistically significant

relationship ($p < 0.001$) between UA concentration and urinary ACR level. Multivariable linear regression equation: $GFR = 118.122 + 5.449 \cdot UA/Cre - 0.674 \cdot Age - 3.563 \cdot Urea - 0.014 \cdot ACR$, with $R^2 = 64.1\%$, $B = 5.449$, $p < 0.001$. ROC curve analysis: Serum UA value: $AUC = 0.767$, $p < 0.001$, $PI: 433.5$, $Se: 56.3\%$, $Sp: 87.2\%$. Serum UA/Cre value: $AUC = 0.131$, $p < 0.05$. **Conclusions:** Serum UA/Cre ratio has prognostic value for CKD in patients with type 2 diabetes ($R^2 = 64.1\%$, $B = 5.449$). Serum UA concentration is valuable in predicting the occurrence of CKD in patients with type 2 diabetes ($AUC = 0.767$, cut-off point is 434 ($\mu\text{mol/l}$), with $Se: 56.3\%$ and $Sp: 87.2\%$.

Keywords: diabetes, serum uric acid, serum uric acid/creatinine ratio.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tần suất lưu hành của tăng AU gia tăng đáng kể trong những năm gần đây, không những ở các nước phát triển mà còn ở các nước đang phát triển cùng với sự phát triển của nền kinh tế. Sự tích tụ của AUHT dẫn đến nhiều bệnh khác nhau, gánh nặng bệnh tật do tăng AU ngày càng cao, mức độ tăng AUHT liên quan đến tăng nguy cơ biến cố BTM và BTM giai đoạn cuối [1]. Tăng AUHT và tỷ AU/Cr HT có thể dự đoán sự phát triển và tiến triển của BTM ở bệnh nhân ĐTĐ tip 2 có chức năng thận được bảo tồn [2].

Tuy nhiên, cuộc tranh luận vẫn còn nhiều vấn đề vì một số nghiên cứu cho kết quả khác nhau. Hiện tại trong nước chưa có nghiên cứu nào liên quan đến tỷ AU/Cr HT với bệnh thận, liệu chúng có ưu việt hơn so với AUHT như là yếu tố dự báo BTM ở bệnh nhân ĐTĐ tip 2 hay không. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu nồng độ acid uric huyết thanh và tỷ acid uric/creatinine huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường tip 2”** với hai mục tiêu:

1. Khảo sát nồng độ acid uric huyết thanh và tỷ acid uric/creatinine huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường tip 2.
2. Tìm hiểu mối tương quan giữa acid uric huyết thanh, tỷ acid uric/creatinine huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường tip 2.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 141 bệnh nhân đái tháo đường tip 2 tại khoa Khám bệnh, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Khánh Hòa từ tháng 04/2022 đến 06/2023.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: chọn những bệnh nhân đã mắc bệnh đái tháo đường tip 2 đang điều trị đái tháo đường đến khám và điều trị tại khoa Khám bệnh bệnh viện Đa khoa tỉnh Khánh Hòa.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân mắc các bệnh nội tiết khác; đã được chẩn đoán xác định và đang điều trị gút; sử dụng chế phẩm thuốc có ảnh hưởng đến sự sản xuất và bài xuất AU, đang có các bệnh lý cấp tính (nhiễm khuẩn huyết, suy thận cấp, nhiễm

toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu), và bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: phương pháp mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu nghiên cứu: được tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ, $n = 141$.

Các biến số trong nghiên cứu: Biến số nền: tuổi, giới, biến số lâm sàng: THA, BMI, béo bụng, MLCT, thời gian phát hiện, kiểm soát ĐTĐ và biến số CLS: AU, tỷ AU/Cr, ure, creatinin, HbA1c, lipid, glucose, ACR niệu.

Phương pháp xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

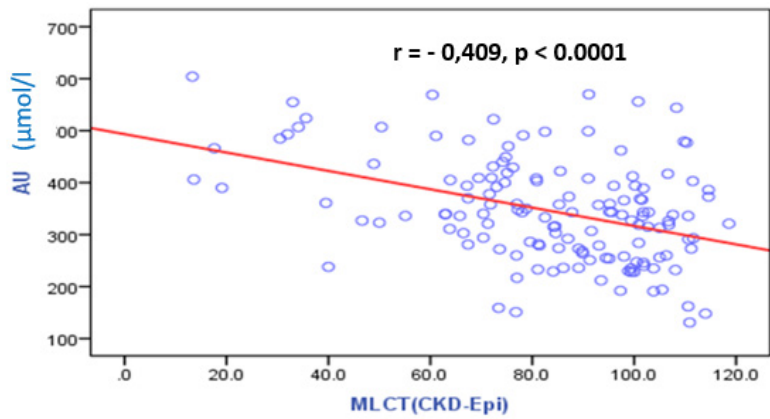
3.1. Nồng độ acid uric huyết thanh và tỷ acid uric /creatinine huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường tip 2:

Nam giới chiếm 56%, nữ giới chiếm 44%. Tuổi trung bình là $55,3 \pm 9,7$ tuổi. Thời gian phát hiện ĐTĐ trung bình là $9,4 \pm 6,6$ năm. Tỷ lệ THA chiếm 42,6%. Tỷ lệ béo phì chiếm 26,2%. Vòng bụng trung bình: $81,06 \pm 8,9$ cm. 39,0% kiểm soát tốt glucose HT đói, 36,9% kiểm soát tốt HbA1c. MLCT trung bình là: $83,42 \pm 22,81$ (ml/ph/1,73m²), giảm MLCT chiếm 11,3%. Nồng độ AUHT trung bình là: $345,87 \pm 98,57$ mmol/l, giá trị AU/Cr HT trung bình là: $4,23 \pm 1,3$, có 23,4% bệnh nhân tăng AUHT.

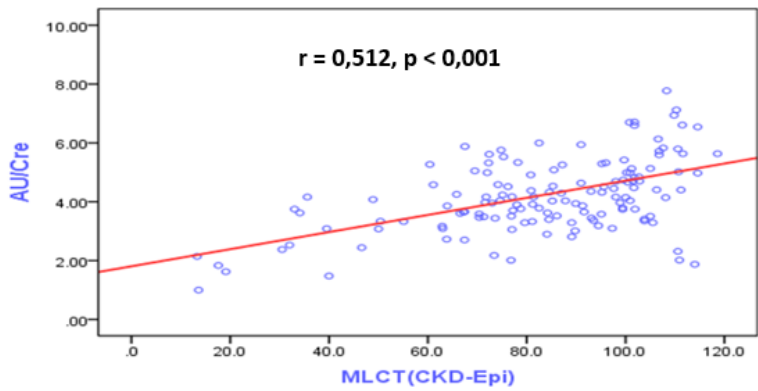
3.2. Liên quan giữa acid uric và tỷ acid uric/creatinine HT với một số yếu tố

Bảng 1. Tương quan giữa AU/Cr HT với một số yếu tố cận lâm sàng

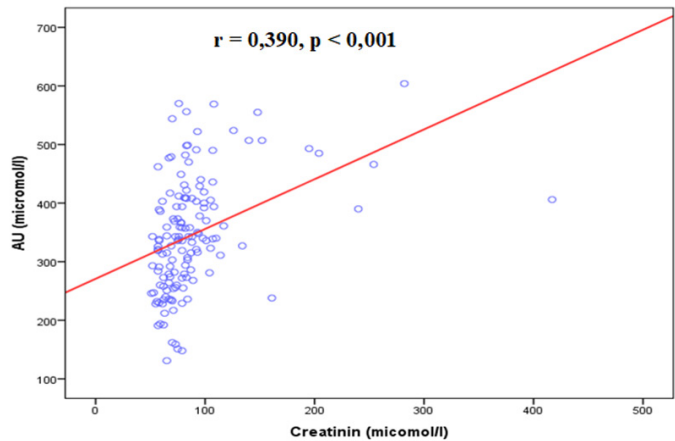
Biến số	AU/Cr	
	r	p
Glucose (mmol/l)	-0,144	> 0,05
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	-0,494	< 0,001
ACR (mg/g)	-0,143	> 0,05
Cholesterol (mmol/l)	0,106	> 0,05
Triglycerid (mmol/l)	0,207	< 0,05
MLCT (ml/ph/1,73m ²)	0,512	< 0,001



Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa AUHT và MLCT



Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa AU/Cr và MLCT



Biểu đồ 3. Mối tương quan giữa AUHT và creatinine HT

Bảng 2. Mối liên quan giữa AUHT và AU/Cr HT theo giai đoạn BTM

Giai đoạn BTM (n = 62)	AUHT ($\mu\text{mol/l}$)		AU/Cr	
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
GĐ 1 (n = 22)	321,16	96,44	4,81	1,34
GĐ 2 (n = 24)	348,44	87,44	4,03	0,90
GĐ 3 (n = 12)	424,33	102,46	3,11	0,78
GĐ 4 (n = 2)	428	53,74	1,73	0,15
GĐ 5 (n = 2)	505	140	1,57	0,81
p	< 0,001		< 0,0001	

Có mối liên quan giữa AUHT theo giai đoạn BTM có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

Bảng 3. Nồng độ AUHT và AU/Cr HT theo ACR niệu

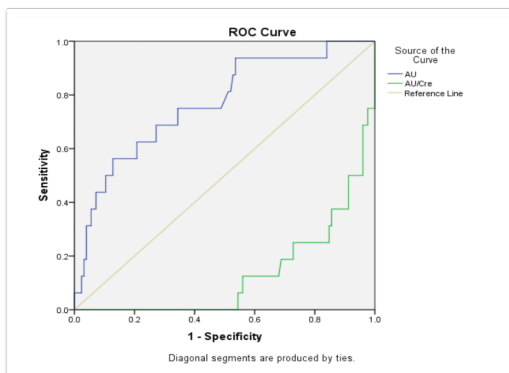
ACR niệu (mg/g)	AUHT ($\mu\text{mol/l}$)		AU/Cr	
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
ACR niệu BT hay nhẹ	328,22	86,27	4,33	1,14
ACR niệu trung bình	345,14	114,54	4,28	1,47
ACR niệu nặng	412,86	87,46	3,79	1,48
p	< 0,001		> 0,05	

Có mối liên quan giữa nồng độ AUHT và mức độ ACR niệu.

Bảng 4. Liên quan giữa MLCT với tỷ AU/Cr trong phân tích hồi quy đa biến

Yếu tố liên quan	Phân tích đa biến			KTC 95% của B	
	B	B chuẩn hóa	p	Dưới	Trên
Constant	118,122		< 0,001	101,236	135,007
Tỷ AU/Cr	5,449	0,310	< 0,001	3,553	7,345
Tuổi (năm)	- 0,674	- 0,288	< 0,001	- 0,923	- 0,424
Ure (mmol/l)	- 3,563	- 0,417	< 0,001	- 4,582	- 2,544
ACR (mg/g)	- 0,014	- 0,159	< 0,01	- 0,023	- 0,004

Phương trình hồi quy tuyến tính: $\text{MLCT} = 118,122 + 5,449 \cdot \text{AU/Cr} - 0,674 \cdot \text{Tuổi} - 3,563 \cdot \text{Ure} - 0,014 \cdot \text{ACR}$.
Tỷ AU/Cr HT có liên quan thuận, độc lập với MLCT.



Biểu đồ 3.4. Nồng độ AUHT, tỷ AU/Cr HT đối với MLCT bị suy giảm ($< 60 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$) qua đường cong ROC.

Các giá trị của AU: $J = \text{Max} (Se + Sp - 1) = 0,435$, điểm cắt (PI): 433,5, Se: 56,3%, Sp: 87,2%.

Các giá trị của AU/Cr: diện tích dưới đường cong (AUC): 0,131, $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

Tỷ lệ tăng AUHT là 23,4%, nồng độ AUHT trung bình chung là: $345,87 \pm 98,57 \mu\text{mol/l}$, cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Lý [3].

Tăng AUHT tác động lên thận có khả năng thông qua tác dụng mạch máu của nó. AU đã được chứng minh bằng thực nghiệm có tác dụng điều hòa rối loạn chức năng nội mô bằng cách vừa làm giảm oxy nitric có sẵn về mặt sinh học vừa gây ra stress oxy hóa [4]. AU cũng có thể xâm nhập vào các tế bào cơ trơn mạch máu thông qua các chất vận chuyển cụ thể, nơi nó thúc đẩy quá trình tăng sinh và tiền viêm [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan giữa creatinine và AUHT. Điều này cũng tương đồng với kết quả của Ephraim và cộng sự [6].

Như chúng ta đã biết, suy thận ở bệnh nhân đái tháo đường là một biến chứng vi mạch với sự giảm MLCT. Sự bài tiết albumin trong nước tiểu là dấu hiệu quan trọng để phát hiện sự hiện diện của tổn thương cơ bản của thận. Microalbumin niệu và HbA1c tương quan đáng kể với tỷ AU/Cr HT, tỷ AU/Cr HT là một dấu hiệu tốt trong việc tiên đoán tình trạng tổn thương thận trong giai đoạn sớm ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 [7].

Bảng 2 trình bày AUHT và tỷ AU/Cr HT theo giai đoạn BTM, chúng tôi nhận thấy có một xu hướng liên quan đáng kể giữa các mức AUHT và tỷ AU/Cr HT với giai đoạn BTM ($p < 0,001$). Nồng độ AUHT tăng đáng kể khi giai đoạn BTM chuyển từ giai đoạn 1 sang giai đoạn 3, sau đó tăng nhẹ ở giai đoạn 4 và tiếp tục tăng cao ở giai đoạn 5, cũng tương tự với những phát hiện của Zoppini và cộng sự [8]. Điều này cho thấy rằng có mối quan hệ tích cực tồn tại giữa nồng độ acid uric huyết thanh và giai đoạn BTM, do đó giai đoạn BTM càng cao thì nồng độ AUHT càng

cao. Ngoài ra, khi giai đoạn BTM tăng, mức AU/Cr HT giảm đều đặn, vấn đề này có thể là do AUHT có thể được bài tiết qua đường tiêu hóa và thận trong khi creatinine chủ yếu được bài tiết qua thận, do đó khi BTM tiến triển nhiều, creatinine có xu hướng tích tụ trong huyết thanh vì bài tiết của nó bị suy giảm. Một số AU này được bài tiết qua đường thận, do đó nồng độ creatinine có xu hướng tích tụ nhiều hơn so với AU và làm giảm tỷ AU/Cr khi BTM tiến triển.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, qua phân tích đường cong ROC, cho thấy AUHT là một chỉ số tốt hơn trong phản ánh bệnh thận mạn so với tỷ AU/Cr HT ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, tương tự như Ephraim [6]. Liubao đã chứng minh rằng tỷ AU/Cr HT có mối liên hệ chặt chẽ hơn đối với nguy cơ biến cố BTM so với AUHT [9]. Hơn nữa, qua những kết quả khác cho thấy tỷ AU/Cr HT có tương quan chặt chẽ với MLCT, creatinine HT và sự tiến triển của BTM, đặc biệt qua phân tích hồi quy tuyến tính đa biến ta thấy tỷ AU/Cr HT là một yếu tố nguy cơ độc lập mạnh có ý nghĩa đối với MLCT ($B = 5,449$, $p < 0,000$, $R^2 = 64,1\%$). Do đó, chúng tôi cho rằng tỷ AU/Cr HT cũng nên đưa vào danh sách các dấu hiệu được sử dụng làm chỉ số dự báo biến cố BTM ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

5. KẾT LUẬN

Tỷ AU/Cr HT có giá trị tiên lượng BTM trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 ($R^2 = 64,1\%$, $B = 5,449$). Nồng độ AUHT có giá trị trong dự báo xuất hiện BTM trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 ($AUC = 0,767$, điểm cắt là 434 ($\mu\text{mol/l}$), có Se: 56,3% và Sp: 87,2%.

6. KIẾN NGHỊ

Cần tiến hành nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc với cỡ mẫu lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ito H, Abe M, Mifune M, Oshikiri K, et al (2011), "Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus", *PLoS One*, 6 (11), pp. e27817.
2. Zhang L, Wang F, Wang X, Liu L, et al (2012), "The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort", *Nephrol Dial Transplant*, 27 (5), pp. 1839.
3. Nguyễn Thị Lý (2018), "Nghiên cứu nồng độ acid uric huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 tại bệnh viện Đại học Y Dược Thái Bình", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 472 (Số đặc biệt), tr. 78-84.

4. Choi Y J, Yoon Y, Lee K Y, Hien T T, et al (2014), "Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis", *The FASEB Journal*, 28 (7), pp. 3197-3204.
5. Kanellis J, Watanabe S, Li J H, Kang D H, et al (2003), "Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2", *Hypertension*, 41 (6), pp. 1287-1293.
6. Ephraim R K D, Awuku Y A, Numekevor P, Botchway F, et al (2021), "Serum Uric acid is a better indicator of kidney impairment than serum uric acid to creatine ratio; a

cross sectional study of type 2 diabetes mellitus patients", *J Diabetes Metab Disord*, 20 (1), pp. 319.

7. Kulkarni S, Yadav A (2020), "Association of serum uric acid-creatinine ratio with microalbuminuria and glycemic status (HbA1c) as an early indicator of diabetic nephropathy", *International Journal of Research in Medical Sciences*, 9 (1), pp. 144.

8. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, et al

(2012), "Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function", *Diabetes Care*, 35 (1), pp. 1.

9. Gu L, Huang L, Wu H, Lou Q, et al (2017), "Serum uric acid to creatinine ratio: A predictor of incident chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients with preserved kidney function", *Diab Vasc Dis Res*, 14 (3), pp. 221, 224.