

RELATIONSHIP BETWEEN TOTAL PLASMA BILIRUBIN CONCENTRATION WITH KIDNEY DAMAGE IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Vu Thi Thu Hang^{1*}, Cao Xuan Cuong², Bui Thi Thu Huong¹, Nguyen Thi Phuong Lan¹,
Nguyen Thi Ngoc Ha¹, Pham Thi Thu Ha¹, Nguyen Trung Thanh¹, Nguyen Thi Hai Yen¹

¹TNU - University of Medicine and Pharmacy, ²Thai Nguyen National Hospital

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 22/5/2024 Revised: 11/7/2024 Published: 17/7/2024	The study was conducted to determine the relationship between total plasma bilirubin concentration and some tests with kidney damage. Low concentrations of total plasma bilirubin are considered a risk factor for kidney damage. The research on 320 patients of type 2 diabetes treated at Thai Nguyen National Hospital, we classified them into 2 groups with kidney damage and without kidney damage. The results of average total bilirubin concentration had a statistically significant difference with $p < 0.05$ in the kidney damage group ($11.8 \pm 3.9 \mu\text{mol/L}$) and the non-kidney damage group ($13.2 \pm 4.9 \mu\text{mol/L}$). The results showed that in patients with kidney damage due to type 2 diabetes, there was a negative correlation between total plasma Bilirubin concentration and Cholesterol concentration ($r = -0.8$, $p < 0.05$). There was a positive correlation between Proteinuria and Plasma glucose concentration ($r = 0.2$; $p = 0.001$). However, we have not found a statistically significant difference between total Bilirubin concentration and glomerular filtration rate. The study results show that more longitudinal monitoring is needed to determine the role of bilirubin in monitoring and assessing kidney damage.
KEYWORDS Serum bilirubin Type 2 Diabetes mellitus Plasma glucose Chronic kidney disease Glomerular filtration rate	

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ BILIRUBIN TOÀN PHẦN HUYẾT TƯƠNG VỚI TỔN THƯƠNG THẬN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Vũ Thị Thu Hằng^{1*}, Cao Xuân Cường², Bùi Thị Thu Hương¹, Nguyễn Thị Phương Lan¹,
Nguyễn Thị Ngọc Hà¹, Phạm Thị Thu Hà¹, Nguyễn Trung Thành¹, Nguyễn Thị Hải Yến¹

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên, ²Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 22/5/2024 Ngày hoàn thiện: 11/7/2024 Ngày đăng: 17/7/2024	Nghiên cứu được tiến hành nhằm xác định mối liên quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương và một số xét nghiệm với tổn thương thận. Bilirubin toàn phần huyết tương với nồng độ thấp được coi là yếu tố nguy cơ gây ra các bệnh lý tổn thương thận. Nghiên cứu 320 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 được điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, chúng tôi phân loại thành 2 nhóm có tổn thương thận và không tổn thương thận. Kết quả về nồng độ trung bình bilirubin toàn phần có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở nhóm tổn thương thận ($11,8 \pm 3,9 \mu\text{mol/L}$) và nhóm không tổn thương thận ($13,2 \pm 4,9 \mu\text{mol/L}$). Kết quả cho thấy ở những bệnh nhân bị tổn thương thận do đái tháo đường typ 2 ($n = 55$) có sự tương quan nghịch giữa nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương với nồng độ Cholesterol ($r = -0,8$ với $p < 0,05$) và sự tương quan thuận giữa nồng độ Protein niệu và Glucose huyết tương ($r = 0,2$; $p = 0,001$). Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ bilirubin toàn phần với mức lọc cầu thận. Kết quả nghiên cứu cho thấy cần có thêm theo dõi dọc để xác định vai trò của bilirubin trong theo dõi đánh giá tổn thương thận.
TỪ KHÓA Bilirubin huyết tương Đái tháo đường typ 2 Glucose huyết tương Bệnh thận mạn tính Mức lọc cầu thận	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.10435>

* Corresponding author. Email: vuthithuhang@tnmc.edu.vn

1. Giới thiệu

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh lý rối loạn chuyển hóa mạn tính có tỉ lệ gia tăng nhanh chóng trên toàn thế giới, đặc biệt là đái tháo đường typ 2. Nghiên cứu cho thấy, nếu không được quản lý, điều trị và phòng bệnh kịp thời thì bệnh nhân đái tháo đường dễ có biến chứng về thận.

Bilirubin toàn phần huyết tương là sản phẩm của quá trình chuyển hóa nhân HEM ở người. Các nghiên cứu đã chứng minh sự biến đổi nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương làm giảm nguy cơ cao huyết áp và bệnh tim mạch [1]. Nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương máu còn là yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh động mạch ngoại vi. Nhiều bằng chứng cho thấy Bilirubin toàn phần huyết tương có thể có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của hội chứng chuyển hóa và đái tháo đường typ 2. Stress oxy hóa là một đóng góp chính trong cơ chế bệnh sinh của các biến chứng đái tháo đường và bilirubin đã được chứng minh là có tác dụng chống oxy hóa. Khi bilirubin hoạt động như một chất chống oxy hóa, đó là hướng vào biliverdin. Vì bilirubin hòa tan trong lipid có thể bảo vệ các tế bào chống lại sự peroxy hóa lipid. Một số nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng bilirubin toàn phần huyết tương có thể đóng vai trò nhân quả trong sự phát triển hội chứng chuyển hóa cũng như đái tháo đường. Mặt khác, bilirubin toàn phần huyết tương cũng là một trong những mắt xích quan trọng trong vòng xoắn bệnh lý thận, là nguyên nhân của quá trình suy thận mạn [2], [3].

Các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng cho thấy rối loạn bilirubin toàn phần huyết tương máu, lipoprotein máu, thiếu máu, tăng huyết áp... có mối liên quan chặt chẽ với nhau và là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng đối với sự phát triển của bệnh thận mạn cũng như các biến chứng nguy hiểm ở bệnh nhân suy thận mạn [2], [4], [5].

Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên là cơ sở khám chữa bệnh tuyến đầu phục vụ cho khu vực miền núi phía Bắc. Hàng tháng số lượng bệnh nhân đến khám và điều trị ĐTĐ là trên 500 bệnh nhân. Quản lý và kiểm soát tốt bệnh ĐTĐ cũng như hạn chế các biến chứng xảy ra cho các bệnh nhân là mục tiêu của các bác sỹ điều trị. Cùng với các xét nghiệm cận lâm sàng thường quy, câu hỏi được đặt ra là liệu xét nghiệm bilirubin toàn phần huyết tương ở các bệnh nhân đang điều trị tại đây có đặc điểm như thế nào? Xuất phát từ lý do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu phân tích mối liên quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương và một số xét nghiệm cận lâm sàng với mức độ tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 320 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 được điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 9/2023 đến tháng 11/2023. Số bệnh nhân được chia làm 2 nhóm có tổn thương thận và không tổn thương thận để xác định mối liên quan giữa nồng độ bilirubin huyết tương trung bình cũng như một số xét nghiệm khác.

Xác định tổn thương thận khi có ít nhất 1 trong 3 dấu hiệu:

- Protein niệu/24h: Protein niệu ≥ 30 mg/24h được xác định có tổn thương thận, những trường hợp Protein niệu/24h < 15 mg/24h sẽ được làm xét nghiệm microalbumin niệu.

- Microalbumin niệu: Microalbumin niệu ≥ 300 mg/24h được đánh giá có tổn thương thận.

- Mức lọc cầu thận (MLCT) được tính theo công thức:

$$MLCT_{cre} (ml/phút/1,73m^2) = 186 \times ([cre]/88,4)^{-1,154} \times (tuổi)^{-0,203}$$

Trong đó: cre là nồng độ creatinin huyết thanh tính bằng $\mu mol/l$; tuổi tính bằng năm; nữ nhân với 0,742.

Số liệu mô tả được thể hiện bằng tỷ lệ %, giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. So sánh sự khác biệt giá trị trung bình của 2 nhóm độc lập bằng Independent Sample T test. One-way ANOVA được áp dụng để so sánh giá trị trung bình của 3 nhóm. Phân tích mối liên quan giữa 2 biến định tính bằng Chi square. Phân tích mối tương quan giữa 2 biến định lượng có phân bố chuẩn bằng Pearson correlation test.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu 320 bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 đang điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên có những đặc điểm chung như sau:

- Tỷ lệ của nhóm tổn thương thận và không tổn thương thận lần lượt là 17,2% và 82,8%.
- Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $74 \pm 0,4$ tuổi (người trẻ nhất là 37 tuổi, cao nhất là 90 tuổi). Độ tuổi hay gặp nhất ở cả 2 giới là trên 50 tuổi. Điều này cũng phù hợp với đặc điểm chung về lứa tuổi mắc bệnh ĐTĐ typ 2 là trung niên và người già, lứa tuổi này có nguy cơ cao của hội chứng chuyển hóa và kháng insulin. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu ở giới nữ cao hơn nam, lần lượt là $75,2 \pm 5,8$ và $72,8 \pm 6,9$ ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt về tuổi trung bình của nhóm tổn thương thận và không tổn thương thận ($75,3 \pm 6,7$ và $73,7 \pm 6,4$)

Bảng 1. Đặc điểm về giới của các đối tượng nghiên cứu

Giới	Có tổn thương thận		Không tổn thương thận		p
	n	%	n	%	
Nam (n=158)	26	8,1	132	41,2	>0,05
Nữ (n=162)	29	9,1	133	41,6	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về số bệnh nhân tổn thương thận ở giới nam và nữ (Bảng 1). Nghiên cứu của chúng tôi có thể lý giải các bệnh nhân ĐTĐ typ 2 ở độ tuổi trên 60 tuổi ở cả hai giới đều có nguy cơ tổn thương thận như nhau nếu không kiểm soát tốt đường huyết [6].

3.2. Đặc điểm nồng độ các xét nghiệm cận lâm sàng ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. So sánh giá trị trung bình các xét nghiệm cận lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu

Chỉ số xét nghiệm	Tổng số bệnh nhân	Có tổn thương thận		Không tổn thương thận		p
		Số lượng	$\bar{X} \pm SD$	Số lượng	$\bar{X} \pm SD$	
Bilirubin TP huyết tương ($\mu\text{mol/L}$)	320	55	$11,8 \pm 3,9$	265	$13,2 \pm 4,9$	<0,05
Glucose huyết tương (mmol/l)	320	55	$8,2 \pm 2,9$	265	$7,6 \pm 2,8$	>0,05
HbA1C (%)	320	55	$8,0 \pm 0,9$	265	$7,5 \pm 1,6$	>0,05
Triglycerid (mmol/l)	312	53	$2,9 \pm 1,8$	259	$2,5 \pm 1,5$	>0,05
HDL-C (mmol/l)	312	53	$1,3 \pm 0,4$	259	$1,3 \pm 0,3$	>0,05
LDL-C (mmol/l)	312	53	$2,6 \pm 1,0$	259	$2,5 \pm 0,8$	>0,05
Ure máu (mmol/l)	157	26	$7 \pm 2,4$	131	$6,4 \pm 1,7$	>0,05
Creatinin máu ($\mu\text{mol/l}$)	180	32	$94,8 \pm 17,8$	148	$89,4 \pm 18,2$	>0,05

Kết quả ở bảng 2 cho thấy nồng độ bilirubin toàn phần trung bình ở nhóm tổn thương thận ($11,8 \pm 3,9$) thấp hơn so với nhóm không tổn thương thận ($13,2 \pm 4,9$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu trước đây [2], [4]-[6], điều này cũng gợi ý cho việc có thể cân nhắc việc theo dõi nồng độ bilirubin toàn phần để phát hiện suy thận giai đoạn sớm. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi lại chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ trung bình của các chỉ số xét nghiệm Glucose máu, HbA1, Cholesterol, Triglycerid, LDL-C, HDL-C, Ure và Creatinin giữa nhóm tổn thương thận và không tổn thương thận.

Kết quả tại bảng 3 đánh giá mức độ kiểm soát đường huyết ở đối tượng nghiên cứu thông qua chỉ số glucose huyết tương và HbA1C cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tổn thương thận và nhóm không tổn thương thận. Kết quả của chúng tôi không tương đồng với kết quả nghiên cứu của Bùi Thế Nghĩa và cộng sự [6], phải chăng bệnh nhân của chúng tôi đã kiểm soát đường máu tốt hơn hoặc thời gian phát hiện bệnh sớm hơn?

Bảng 3. Kết quả kiểm soát đường máu ở đối tượng nghiên cứu

Chỉ số xét nghiệm		Có tổn thương thận		Không tổn thương thận		p
		n	%	n	%	
HbA1C	≥ 7 %	8	14,5	24	9,1	>0,05
	< 7 %	47	85,5	241	90,9	
Glucose huyết tương	≥ 7,2 (mmol/l)	27	49,1	116	43,8	>0,05
	< 7,2 (mmol/l)	28	50,9	149	56,2	

3.3. Liên quan giữa nồng độ Bilirubin toàn phần huyết tương với mức độ tổn thương thận

Trong số 55 bệnh nhân được xác định có tổn thương thận chúng tôi đã tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ Bilirubin toàn phần với tổn thương thận. Kết quả được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ bilirubin với tổn thương thận

Bilirubin toàn phần huyết tương (μmol/l)	Có tổn thương thận		Không tổn thương thận		p
	n	%	n	%	
Thấp (< 6,35 μmol/L)	1	0,3	4	1,3	p>0,05
Bình thường (≥ 6,35 μmol/L)	54	16,9	261	81,5	

Theo nghiên cứu của Jiaxing Tan và cộng sự (2021), điểm cắt để xác định giá trị ngưỡng tối ưu của bilirubin huyết tương được tính bằng đường cong ROC là 6,35 μmol/L, do đó chúng tôi đã sử dụng giá trị 6,35 μmol/L làm điểm cắt tham chiếu [7]. Tuy nhiên, với giá trị này kết quả của chúng tôi không thấy được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương thấp với nhóm tổn thương thận.

Bảng 5. Liên quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương trung bình với mức lọc cầu thận (MLCT) ở đối tượng nghiên cứu

Mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73 m ²)	Số lượng	Nồng độ trung bình Bilirubin TP (μmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)	p
MLCT ≥ 90 (bình thường)	48	13,4 ± 5,4	p>0,05
MLCT từ 60-89	106	13,3 ± 4,8	
MLCT ≤ 59	26	13,9 ± 5,3	
Tổng	180	13,5 ± 5,1	

Kết quả tại bảng 5 cho thấy trong số 180 trường hợp được tính MLCT và phân loại thành các nhóm khác nhau để so sánh nồng độ trung bình bilirubin đều không có sự khác biệt về nồng độ trung bình bilirubin toàn phần giữa các nhóm có mức độ cầu thận bình thường và nhóm có mức độ cầu thận thấp (p>0,05). Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu S.S Han (2010) cho thấy nguy cơ phát triển bệnh thận mạn tính giảm đi với mức bilirubin toàn phần huyết tương cao ở cả hai giới trong dân số Hàn Quốc [8], nghiên cứu của Bùi Thế Nghĩa và cộng sự ở nhóm không tổn thương thận, tuy nhiên ở nhóm tổn thương thận thì nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương giảm tương ứng với độ giảm của mức lọc cầu thận, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Trong số các bệnh nhân của chúng tôi không có trường hợp nào MLCT dưới 40 ml/phút/1,73 m², trong khi kết quả MLCT của Bùi Thế Nghĩa và cộng sự có 52 bệnh nhân có MLCT dưới 40 ml/phút/1,73 m², trong đó có 5 bệnh nhân có MLCT dưới 30 ml/phút/1,73 m². Điều đó cho thấy đối tượng nghiên cứu của chúng tôi mức độ tổn thương thận có thể nhẹ hơn [6].

Bảng 6. Tương quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương với các yếu tố khác ở các bệnh nhân có tổn thương thận (n = 55)

Chỉ số xét nghiệm	Bilirubin		Protein niệu/24h		Glucose huyết tương		HbA1C		Cholesterol	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Bilirubin (μmol/L)			0,1	0,9	0,3	0,07	-0,2	0,7	-0,8	0,04

Chỉ số xét nghiệm	Bilirubin		Protein niệu/24h		Glucose huyết tương		HbA1C		Cholesterol	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Protein niệu/24h	0,1	0,9			0,4	0,001	0,4	0,3	-0,2	0,2
Glucose huyết tương (mmol/l)	-0,1	0,73	0,4	0,3			0,3	0,4	0,1	0,8
HbA1C (%)	-0,2	0,7	0,4	0,3	0,3	0,4			-0,2	0,6
Cholesterol	-0,8	0,04	0,1	0,8	0,1	0,8	-0,2	0,6		

Kết quả ở bảng 6 cho thấy có sự tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương với nồng độ cholesterol ở các bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có tổn thương thận ($r = -0,8$ với $p < 0,05$). Điều này có nghĩa là nồng độ cholesterol càng cao thì nồng độ bilirubin càng thấp. Như vậy lại thêm minh chứng cho thấy bilirubin nồng độ thấp là yếu tố nguy cơ trong cơ chế bệnh sinh tổn thương mạch ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu trước [1], [2], [3], [6]. Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ glucose huyết tương và nồng độ protein niệu/24h của nhóm bệnh nhân tổn thương thận ($r = 0,4$; $p < 0,001$).

4. Kết luận

Qua nghiên cứu nồng độ bilirubin huyết tương toàn phần ở 320 bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, chúng tôi thu được kết quả nồng độ trung bình bilirubin huyết tương toàn phần ở nhóm bệnh nhân có tổn thương thận thấp hơn nhóm không tổn thương thận, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở nhóm bệnh nhân bị tổn thương thận có sự tương quan nghịch giữa nồng độ bilirubin toàn phần huyết tương với nồng độ cholesterol ($r = -0,8$; $p < 0,05$), đồng thời có sự tương quan thuận về nồng độ glucose máu với nồng độ protein niệu ($r = 0,4$; $p < 0,001$).

Lời cảm ơn

Xin trân trọng cảm ơn Khoa Khám bệnh Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên trong việc hỗ trợ thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] T. T. H. Bui, K. B. Cao, and T. M. Tran, "Relationship between the bilirubin total and degree of coronary artery disease at Thainguyen National hospital," *Vietnam medical Journal*, vol. 1, no. 4, pp. 160-164, 2021.
- [2] K. H. Ahn, S. S. Kim, W. J. Kim *et al.*, "Low serum bilirubin level predicts the development of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus," *Korean J Intern Med*, vol. 32, no. 5, pp. 875-882, 2017.
- [3] P. F. You, H. Goyal, and G. D. Xu, "Serum bilirubin has an important role in multiple clinical applications," *J Lab Precis M*, vol. 2, no. 82, pp. 1-8, 2017.
- [4] M. Fukui, M. Tanaka, E. Shiraishi *et al.*, "Relationship between serum bilirubin and albuminuria in patients with type 2 diabetes," *Kidney Int.*, vol. 74, pp. 1197-1201, 2008.
- [5] M. Tanaka, M. Fukui, H. Okada, T. Senmaru, M. Asano, S. Akabame *et al.*, "Low serum bilirubin concentration is a predictor of chronic kidney disease," *Atherosclerosis*, vol. 234, no. 2, pp. 421-425, 2014.
- [6] N. T. Bui, "Plasma total bilirubin concentration and some factors related to the degree of kidney damage in patients with type 2 diabetes," Master Thesis, Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy, 2021.
- [7] T. Jiaying, G. Pei, Y. Xu *et al.*, "Serum Bilirubin Is Correlated with the Progression of IgA Vasculitis With Nephritis," *Front. Med*, vol. 8, 2021, Art. no. 596151.
- [8] S. S. Han, K. Y. Na, D. W. Chae *et al.*, "High serum bilirubin is associated with the reduced risk of diabetes mellitus and diabetic nephropathy," *Tohoku J Exp Med.*, vol. 221, pp. 133-140, 2010.