

tổ chức ung thư, đảm bảo diện cắt an toàn, nạo vét hạch vùng, lập lại lưu thông tiêu hóa. Tùy theo vị trí khối u, tình trạng mạch máu, tình trạng hạch mà phẫu thuật viên quyết định cắt đoạn đại tràng, cắt nửa đại tràng hay cắt toàn bộ đại tràng. Theo đó phẫu thuật viên sẽ phải cắt khối u sao cho diện cắt cách xa khối u ít nhất 5 cm và phải nạo vét hạch theo cuống mạch. Ngày nay điều trị phẫu thuật UTĐT đang có nhiều thay đổi và áp dụng nhiều kỹ thuật mới, nhưng xu hướng là tăng cường điều trị bảo tồn và điều trị kết hợp với hóa trị, miễn dịch và liệu pháp nhắm trúng đích. Trong nghiên cứu của chúng tôi toàn bộ số bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn, đa số là cắt đoạn đại tràng, tỷ lệ cắt đại tràng phải cao nhất, có 23,2% phải mổ cấp cứu làm hậu môn nhân tạo sau đó mổ lại thì hai. Có 6 trường hợp (8,7%) phải phẫu thuật Harmann do khối u đại tràng Sigma lan rộng. Số lượng bệnh nhân phải cắt đại tràng mở rộng thấp chỉ có 4 trường hợp.

Bảng 2 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ CEA trước phẫu thuật tăng chiếm 63,8%, trong đó tăng nhẹ từ 5-10 ng/ml chiếm 14,5%, tăng trên 10 ng/ml chiếm 49,3%. Kết quả này cũng tương tự như Từ Thị Thanh Hương [4]. Nghiên cứu của chúng tôi cùng các tác giả khác đều thấy một tỷ lệ khá lớn bệnh nhân có nồng độ CEA trước mổ âm tính và như vậy không thể dựa vào nồng độ CEA để tầm soát hay chẩn đoán ung thư đại tràng vì độ nhạy thấp. Nguyễn Thanh Tâm (2010) cho rằng nồng độ CEA trước phẫu thuật có giá trị tiên đoán bệnh nhân có di căn hạch với độ nhạy và độ chính xác tương ứng lên tới 79,5% và 70,8% [5]. Một số tác giả nước ngoài cũng nhận định có sự liên quan về giai đoạn bệnh với nồng độ CEA trước phẫu thuật [6],[7].

Mặc dù vậy, phân tích giá trị tiên lượng thời gian sống thêm 5 năm của nồng độ CEA trước mổ ở bệnh nhân UTĐT, chúng tôi thấy: Khi nồng độ CEA trước mổ >10ng/l thì khả năng của bệnh nhân UTĐT có thời gian sống thêm toàn bộ <5 năm cao hơn gấp 23,14 lần bệnh nhân có nồng độ CEA <10ng/l với khoảng tin cậy 95% từ 5,744 đến 100,671 (Bảng3). Khi nồng độ CEA trước mổ >10ng/l thì khả năng của bệnh nhân UTĐT có thời gian sống thêm không bệnh <5 năm cao hơn gấp 22,54 lần bệnh nhân có nồng độ CEA <10ng/l với khoảng tin cậy 95% từ 5,074 đến

132,107 (Bảng 4). Như vậy nồng độ CEA trước mổ có giá trị tiên lượng thời gian sống thêm trên 5 năm của bệnh nhân UTĐT là rất cao.

KẾT LUẬN

- Tuổi mắc bệnh trung bình 60,5 ± 9,7. Tỷ lệ nam giới chiếm 55,1%.
- Vị trí khối u: ĐT phải 47,8%, ĐT trái 52,2%.
- Kích thước khối u trên 5cm chiếm 62,3%, dưới 5cm 37,7%.
- Tỷ lệ bệnh nhân u giai đoạn III chiếm chủ yếu (71%).
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm 30,5%.
- Thời gian sống trung bình của nhóm nghiên cứu 36,7 ± 3,2 tháng.
- Phân tích giá trị tiên lượng thời gian sống thêm 5 năm của nồng độ CEA trước mổ ở bệnh nhân UTĐT, chúng tôi thấy: Khi nồng độ CEA trước mổ >10ng/l thì khả năng của bệnh nhân UTĐT có thời gian sống thêm toàn bộ <5 năm cao hơn gấp 23,14 lần và thời gian sống thêm không bệnh <5 năm cao hơn gấp 22,54 lần bệnh nhân có nồng độ CEA <10ng/l.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đào Thị Thanh Bình (2010), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ tái phát di căn trong ung thư đại tràng tại Bệnh viện K*, Luận văn Thạc sĩ chuyên ngành Ung thư, Đại học Y Hà Nội.
2. Phạm Hùng Cường (2003), *Carcinom đại tràng kết quả sống còn và các yếu tố tiên lượng*. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 7-2003, pp. 172-177.
3. Phan Văn Duyệt (2002), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số biện pháp nâng cao chất lượng điều trị ngoại khoa ung thư đại tràng tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
4. Từ Thị Thanh Hương (2012), *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tác dụng phụ không mong muốn bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn được điều trị hỗ trợ hóa trị phác đồ FOLFOX4*. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 2-2012, pp. 121-124.
5. Nguyễn Thanh Tâm (2010), *Nghiên cứu tổn thương hạch trong ung thư biểu mô đại trực tràng được phẫu thuật triệt căn*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
6. Dispen M (2014), *How histopathology affects the management of the multidisciplinary team, Colorectal Cancer: Diagnosis and Clinical Management*, John Wiley & Sons, pp. 69-83.

NỒNG ĐỘ IL-6 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CÓ VÀ KHÔNG CÓ BIẾN CHỨNG THẬN

PHẠM TRẦN THU HÀ¹, PHÙNG THANH HƯƠNG¹,
NGUYỄN GIA BÌNH², TRẦN THÁI HÀ²

¹Trường Đại học Dược Hà Nội,

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm: Phạm Trần Thu Hà
Email: phamha87ptth@gmail.com
Ngày nhận: 07/4/2017

Ngày phân biện: 24/4/2017
Ngày duyệt bài: 03/5/2017
Ngày xuất bản: 20/5/2017

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có biến chứng thận và không có biến chứng thận.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang trên 59 bệnh nhân ĐTĐ2 được chia thành 2 phân nhóm có biến chứng thận (ĐTĐ2T) và không có biến chứng thận (ĐTĐ2K). BN được thăm khám tổng thể, xét nghiệm glucose máu, HbA1c, lipid máu, tỷ số albumin/creatinin niệu (AC) và IL-6 huyết thanh.

Kết quả: nồng độ IL-6 của nhóm ĐTĐ2 có trung vị 14,0 (0,8-52,63) pg/ml. Chỉ số BMI, glucose máu, nồng độ cholesterol toàn phần (TC), LDL cholesterol (LDL-C), triglycerid (TG) và nồng độ IL-6 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ2 cao hơn so với nhóm chứng. Trong nhóm ĐTĐ2, tìm thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với các chỉ số glucose máu, HbA1c, TC, AC và BMI, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ngoài ra, BMI là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới nồng độ IL-6 huyết thanh.

Kết luận: nồng độ IL-6 huyết thanh tăng cao ở nhóm ĐTĐ2 so với nhóm chứng và tăng ở nhóm ĐTĐ2T so với nhóm ĐTĐ2K, do đó IL-6 huyết thanh có thể được xem như những dấu ấn sinh học của ĐTĐ2 và biến chứng thận ĐTĐ2.

Từ khóa: đái tháo đường 2, biến chứng thận đái tháo đường, IL-6

SUMMARY

Objective: To examine the level of IL-6 serum in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) with and without kidney complication.

Subjects and methods: A cross-sectional description in 59 DM2 patients subdivided according to the absence or presence of kidney complication. All patients were clinically examined and performed fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, lipid profile, urine albumin creatinine ratio (AC), estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), and IL-6.

Results: The median level of IL-6 serum in DM2 patients was 14.0 (0.8-52.63) pg / ml. The levels of IL-6, FPG, total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG) and BMI in DM2 group were higher than in the control group. The level of IL-6 serum was correlated with FPG, HbA1c, TC, AC and BMI ($p < 0.05$). In addition, BMI was an independent factor that influences the IL-6 levels.

Conclusion: The IL-6 level was higher in the type 2 diabetic group than in the control group. Moreover, the level of IL-6 in DM2 with diabetic nephropathy

increased significantly to without kidney complication subgroup. Therefore, the IL-6 level can be considered as an important biological marker of type 2 diabetes and kidney complication.

Keywords: Diabetes mellitus 2, diabetic nephropathy, IL-6.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là một trong bốn bệnh không lây nhiễm có tỷ lệ gia tăng nhanh nhất trên thế giới[2]. Việt Nam thuộc khu vực châu Á - Thái Bình Dương, được xác định là khu vực dịch tễ có tỷ lệ mắc mới cao hơn hẳn khu vực các nước đang phát triển khác trên thế giới. Bệnh ĐTĐ tiến triển thầm lặng và gây ra nhiều biến chứng mạn tính, để lại nhiều di chứng nặng nề và tỷ lệ tử vong cao. Trong đó, biến chứng thận là một biến chứng nghiêm trọng- một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn tới suy thận mạn giai đoạn cuối. Việc đánh giá chức năng thận nhanh chóng và sớm ở bệnh nhân ĐTĐ2 là vô cùng quan trọng để kiểm soát được tiến triển của bệnh.

Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy IL-6 huyết thanh là một dấu ấn nhạy của hệ thống viêm, liên quan đến tình trạng tăng glucose máu, kháng insulin và ĐTĐ2. Bên cạnh đó, đã có nhiều bằng chứng chỉ ra rằng IL-6 đóng vai trò quan trọng trong việc khởi phát, tiến triển của viêm mạn tính và có thể góp phần vào sự phát triển của các biến chứng vi mạch ở bệnh nhân ĐTĐ.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục đích: Tìm mối tương quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh và một số thông số lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) đái tháo đường týp 2 (ĐTĐ2) có và không có biến chứng thận.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

BN được chẩn đoán ĐTĐ2 điều trị ngoại trú tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 07-2016 đến 12-2016

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện.

Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm thống kê sinh học SPSS 20.

KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng của các nhóm ĐTNC

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

	NC	ĐTĐ2	p	ĐTĐ2K	ĐTĐ2T	p
	n= 32	n= 59		n= 30	n= 29	
Giới (Nữ/Nam)	17/15	25/34	> 0,05	14/16	11/18	> 0,05
Tuổi (năm)	37,2 ± 7,5	65,2 ± 10,1	< 0,05	65,6 ± 9,4	64,8 ± 10,9	> 0,05
Tuổi bệnh (năm)	0	10,4 ± 4,7	< 0,05	9,6 ± 5,1	11,1 ± 4,2	> 0,05
BMI (kg/m ²)	20,6 ± 1,34	23,2 ± 1,7	< 0,05	22,6 ± 1,4	23,7 ± 1,8	< 0,05
Glucose (mmol/L)	5,2 ± 0,4	7,9 ± 3,0	< 0,05	7,1 ± 2,3	8,7 ± 3,4	< 0,05
HbA1c %	5,5 ± 0,4	7,4 ± 1,4	< 0,05	7,0 ± 1,1	7,8 ± 1,6	< 0,05
TC (mmol/L)	4,5 ± 0,47	5,0 ± 1,2	< 0,05	5,0 ± 1,1	4,9 ± 1,4	> 0,05
TG (mmol/L)	1,1(0,9-1,5)	2,0 (0,6-3,3)	< 0,05	1,7 (1,2-2,4)	2,7 (1,6- 3,3)	< 0,05
LDL- C (mmol/L)	2,7 ± 0,4	2,9 ± 1,1	> 0,05	3,0 ± 0,9	2,7 ± 1,2	> 0,05

HDL-C (mmol/L)	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	> 0,05	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	> 0,05
IL-6 (pg/mL)	0,8 (0,4-1,8)	14,0 (0,8-52,6)	< 0,05	10,0 (5,9-17,4)	18,8(10,6-35,7)	< 0,05
AC (mg/mmol)	1,1 (0,4-2,3)	2,3 (0,4- 33,9)	< 0,05	1,1 (0,6-1,4)	9,1 (4,6-16,9)	< 0,05
eGFR (ml/ph/1,73m ²)	94,8 ± 17,7	84,7 ± 28,6	> 0,05	93,1 ± 21,8	76,1 ± 32,3	< 0,05

2. Nồng độ IL- 6 huyết thanh ở các bệnh nhân ĐTĐ2

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ IL- 6 huyết thanh ở nhóm ĐTĐ2 là 14,0 (0,8- 52,6) pg/mL, cao hơn nhiều so với NC 0,8 (0,4- 1,8) pg/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Nồng độ IL- 6 huyết thanh ở phân nhóm ĐTĐ2T 18,8 (10,6- 35,7), tăng cao có ý nghĩa thống kê so với phân nhóm ĐTĐ2K 10,0 (5,9- 17,4), $p < 0,05$.

3. Tương quan giữa nồng độ IL- 6 huyết thanh với một số thông số trong ĐTĐ2

Bảng 2. Tương quan giữa In nồng độ IL-6 huyết thanh và các thông số ở bệnh nhân mắc ĐTĐ2 (n= 59)

	Hệ số tương quan với lnIL-6 (r)	p value
	ĐTĐ2(n= 59)	
Tuổi (năm)	0,287	< 0,05
Tuổi bệnh (năm)	0,250	> 0,05
BMI (kg/m ²)	0,487	< 0,05
F Glucose (mmol/l)	0,391	< 0,05
HbA1c (%)	0,478	< 0,05
Cholesterol (mmol/l)	0,260	< 0,05
LDL- C (mmol/l)	0,174	> 0,05
HDL- C (mmol/l)	0,054	> 0,05
AC (mg/mmol)	0,320	< 0,05
eGFR (ml/ph/1,73m ²)	-0,238	> 0,05

r: Hệ số tương quan Pearson

BÀN LUẬN

Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy, viêm mạn tính có thể đóng vai trò trung gian quan trọng bệnh sinh và là cầu nối giữa ĐTĐ và biến chứng vi mạch cũng như đại mạch. Nồng độ IL- 6 huyết thanh tăng cao ở nhóm ĐTĐ2 so với NC cho thấy ở những bệnh nhân ĐTĐ2, quá trình viêm mạn tính liên tục hiện diện. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận được nồng độ IL- 6 huyết thanh ở phân nhóm ĐTĐ2T tăng cao so với phân nhóm ĐTĐ2K, chứng tỏ những rối loạn nội mô mạch máu cũng là hệ quả của quá trình viêm kéo dài. Ngoài ra, kiểm soát glucose máu kém kèm theo những rối loạn về lipid máu và chỉ số BMI tăng cao cũng làm tăng tốc quá trình viêm mạn tính ở những bệnh nhân ĐTĐ2. Kết quả này tương tự với một số kết quả nghiên cứu trước đó.

Tương quan thuận giữa nồng độ glucose máu và HbA1c và nồng độ IL- 6 huyết thanh ở nhóm ĐTĐ2 trong nghiên cứu của chúng tôi đã được khẳng định bằng kết quả của một nghiên cứu trong ống nghiệm, trong đó nồng độ glucose máu cao gây tăng sinh IL- 6. Điều này có thể được lý giải bởi thực tế sự tăng glucose máu kéo dài dẫn tới tăng tạo các sản phẩm cuối cùng của phản ứng gắn glycosyl vào protein (AGEs)- những sản phẩm này có vai trò quan trọng trong sự phát triển của viêm mạn tính, và các biến

chứng mạn của ĐTĐ. Khi AGEs gắn vào các thụ thể của nó, chủ yếu là ở các đại thực bào và các tế bào nội mạc mạch máu, các nguyên bào sợi, tế bào trung mô sẽ gây phóng thích các yếu tố gây hoại tử mô, cytokine và các yếu tố tăng trưởng tiểu cầu (PDGFs)... làm tăng sản xuất chất nền ở tế bào trung mô gây ra những biến đổi tại cầu thận. [1].

Ngoài ra, tương quan thuận giữa nồng độ IL- 6 huyết thanh và chỉ số BMI ở những bệnh nhân ĐTĐ2 và kết quả phân tích hồi quy đa biến chỉ ra rằng sự gia tăng trọng lượng ảnh hưởng lớn tới sự phát triển của quá trình viêm mạn tính. Kết quả này tương đồng với kết quả của một nghiên cứu trong ống nghiệm: trong đó các tế bào nội mô tĩnh mạch rốn người tăng sản xuất IL- 6 khi được thêm tế bào mỡ. Hơn nữa, mối tương quan thuận giữa nồng độ IL- 6 với BMI và TC có thể đưa ra giả thuyết về vai trò của IL-6 trong hệ thống điều chỉnh trọng lượng cơ thể. IL- 6 đã được chứng minh là có thể làm giảm hoạt động của các lipoprotein lipase ở tế bào mô mỡ chuột trong 1 thử nghiệm in vivo [5], dẫn tới tăng lắng đọng triglycerid; điều biến hoạt tính của leptin- 1 hormone điều hòa chuyển hóa lipid [3]. Trong khi đó, rối loạn lipid máu, béo phì là 2 trong những yếu tố nguy cơ làm tăng biến chứng thận. Như vậy, IL-6 tăng cao trong huyết thanh có thể là tác động gián tiếp góp phần vào tiến triển của ĐTĐ2 và biến chứng thận thông qua việc làm trầm trọng hơn các rối loạn chỉ số lipid và trọng lượng cơ thể.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ IL- 6 huyết thanh tăng cao ở nhóm ĐTĐ2 có mối tương quan thuận với các thông số liên quan tới bệnh ĐTĐ2 và có thể thúc đẩy sự tiến triển của biến chứng thận ở những bệnh nhân này. IL- 6 có thể là một dấu ấn sinh học tiềm năng để chẩn đoán sớm những tổn thương ở cầu thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Hoàng Kiệt (2010), “*Thận học lâm sàng- Chương 10: Bệnh thận do rối loạn chuyển hóa*”, Nhà xuất bản Y học, tr. 470-479
2. American Diabetes Association (2012), “Standards of Medical Care in Diabetes- 2012”, *Diabetes Care*, 35, S11-S63.
3. Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Brueghin M, Cernigoi AM, Saller A, Plebani M, Fioretto P (2005), “Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes”, *J Am Soc Nephrol* (16), Suppl 1, pp.78-82.
4. Greenberg, A.S., R.P. Nordan, J. McIntosh, et al. (1992), “Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3- L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia”, *Cancer Research* (52), pp. 4113- 4116.