

NỒNG ĐỘ ACID BETA HYDROXYBUTYRIC HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nguyễn Thị Hoa¹, Lê Thị Hương Lan¹, Nguyễn Hồng Phúc¹

TÓM TẮT

Nhiễm toan ceton ở bệnh nhân đái tháo đường không kiểm soát được nồng độ glucose là vấn đề rất nghiêm trọng với tỷ lệ bệnh và tỷ lệ tử vong cao.

Mục tiêu: Xác định nồng độ acid beta hydroxybutyric ở bệnh nhân ĐTD không kiểm soát được nồng độ glucose.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, cắt ngang trên 62 bệnh nhân ĐTD type 2 không kiểm soát, với nồng độ glucose máu >13,9 mmol/L.

Kết quả: Nồng độ acid beta hydroxybutyric ở bệnh nhân ĐTD là $1,64 \pm 1,21$ mmol/L, tỷ lệ có ceton máu là 83,9%, tỷ lệ tăng ceton máu là 67,7%, tỷ lệ nhiễm toan ceton là 16,1%. Độ nhạy của xét nghiệm ceton niệu theo ceton máu là 33,3%, độ đặc hiệu là 80,7%, giá trị dự báo dương tính là 67,7%, giá trị dự báo âm tính là 85,7%.

Từ khóa: acid beta hydroxybutyric, đái tháo đường

ABSTRACT

PLASMA BETA HYDROXYBUTYRIC ACID CONCENTRATION IN DIABETES PATIENTS

Nguyen Thi Hoa¹, Le Thi Huong Lan¹, Nguyen Hong Phuc¹

Diabetic ketoacidosis (DKA) remains a major problem of uncontrolled diabetes with high morbidity and mortality rates.

Objective: To evaluate the values of plasma beta hydroxybutyric acid in uncontrolled diabetes.

Method: a cross-sectional study of 62 patients with uncontrolled diabetes with hyperglycemia (>13,9mmol/L).

Results: The plasma beta hydroxybutyric acid were 1.64 ± 1.21 mmol/L, 67.7% patients showed hyperketonemia, 16.1% patients showed ketoacidosis. Using blood ketone as the reference method, the sensitivity of urinary ketone measurement was 33.3% and specificity was 80.7%, positive predictive value and negative predictive value of urinary ketone against blood ketone were 67.7% and 85.7%, respectively.

Key word: beta hydroxybutyric acid, diabetes.

1. Bộ môn Hóa Sinh, Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

- Ngày nhận bài (received): 19/7/2015; Ngày phản biện (revised): 1/8/2015;
- Ngày đăng bài (Accepted): 7/9/2015
- Người phản biện: Trần Thừa Nguyên
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Hoa
- Email: hoanguyenthithi74@yahoo.com.vn

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh lý rối loạn chuyển hóa rất nghiêm trọng, đe dọa đến tính mạng bệnh nhân. Đây là bệnh lý thường gặp ở những bệnh nhân ĐTĐ không kiểm soát được nồng độ glucose máu. Mặc dù tỷ lệ tử vong do nhiễm toan ceton ở bệnh nhân ĐTĐ trên toàn thế giới đã giảm đáng kể từ 10% xuống còn 5%. Tuy nhiên, tình trạng bệnh của những bệnh nhân còn sống cũng không được cải thiện nhiều [4].

Nguyên nhân gây nhiễm toan ceton ở bệnh nhân ĐTĐ là do giảm tổng hợp insulin của tế bào β tụy, giảm hoạt động ở thụ thể insulin trên màng tế bào hoặc do cả hai nguyên nhân trên. Điều này làm cho quá trình chuyển hóa glucose bị rối loạn dẫn đến tăng glucose máu. Hậu quả của rối loạn điều hòa chuyển hóa glucose là glucose không được vận chuyển từ huyết tương vào trong tế bào dẫn đến đói glucose trong tế bào. Để đáp ứng nhu cầu năng lượng cũng như duy trì tính toàn vẹn của tế bào, cơ thể đã sử dụng mô mỡ như là nguồn cung cấp năng lượng chính. Đây là một cơ chế bảo vệ của cơ thể để ngăn chặn quá trình đói trong tế bào và có thể gây tử vong. Tuy nhiên, việc tăng sử dụng mô mỡ để cung cấp năng lượng cho tế bào cùng với rối loạn quá trình thoái hóa glucose dẫn đến hình thành và tích tụ các thể ceton trong cơ thể gây nhiễm toan chuyển hóa [7].

Thể ceton gồm 3 chất là aceton, acid acetoacetic và acid beta hydroxybutyric, trong đó aceton là ít nhất. Tỷ lệ ceton của cơ thể được định nghĩa là tỷ lệ giữa acid beta hydroxybutyric/acid acetoacetic. Bình thường tỷ lệ này là 1/1. Trong nhiễm toan ceton do ĐTĐ tỷ lệ này có thể là 3/1 thậm chí là 10/1. Như vậy, ở bệnh nhân ĐTĐ thể ceton trong máu chủ yếu là acid beta hydroxybutyric [7].

Trước đây, để chẩn đoán nhiễm toan ceton chủ yếu dựa vào xét nghiệm định tính ceton trong nước tiểu. Với sự phát triển của khoa học công nghệ, xét nghiệm định lượng beta hydroxybutyric mao mạch đã được đưa vào sử dụng để chẩn đoán nhiễm toan ceton [2]. Hiện nay, định lượng beta

hydroxybutyric huyết tương bằng kỹ thuật enzym so màu đã dần thay thế xét nghiệm định lượng beta hydroxybutyric mao mạch [4]. Nồng độ beta hydroxybutyric thay đổi như thế nào ở bệnh nhân ĐTĐ, đặc biệt ở những bệnh nhân không kiểm soát được nồng độ glucose? Đề tài này được thực hiện với mục tiêu: Xác định nồng độ beta hydroxybutyric ở bệnh nhân ĐTĐ không kiểm soát được nồng độ glucose.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 62 bệnh nhân ĐTĐ có nồng độ glucose máu lúc đói $>13,9$ mmol/L, có hoặc không có ceton niệu [6].

Một số tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:

Tiêu chuẩn có ceton máu : nồng độ beta hydroxybutyric $>0,6$ mmol/L [3].

Tiêu chuẩn tăng ceton máu: nồng độ beta hydroxybutyric $>1,0$ mmol/L [4].

Tiêu chuẩn nhiễm toan ceton: nồng độ beta hydroxybutyric $>3,0$ mmol/L [4].

Tiêu chuẩn có ceton niệu mức độ nhiều khi ceton trong nước tiểu $\geq (3+)$ [4].

2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 12/2014-6/2015.

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Khoa Xét nghiệm, khoa Nội Bệnh viện trường Đại học Y Dược Thái Nguyên.

Khoa Sinh hóa, khoa Nội, khoa Hồi sức chống độc Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

2.5. Thiết bị nghiên cứu

Máy xét nghiệm sinh hóa tự động OLYMPUS AU 480.

Hóa chất do hãng BECKMAN COULTER, Mindray cung cấp.

2.6. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Định lượng nồng độ beta hydroxybutyric bằng phương pháp enzym so màu hóa chất do hãng Mindray cung cấp. Định lượng glucose huyết tương, xác định tỷ lệ HbA1C theo qui trình chuẩn hóa chất

Bệnh viện Trung ương Huế

do hãng BECKMAN COULTER cung cấp.

- Tổng phân tích nước tiểu 10 thông số.
- Chỉ tiêu lâm sàng: tuổi, giới.

2.7. Kỹ thuật thu thập số liệu

Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án.

Chỉ tiêu cận lâm sàng: Đối tượng nghiên cứu

được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng, lúc đói. Mẫu máu được ly tâm lấy huyết tương và làm xét nghiệm ngay.

2.8. Phương pháp xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm Stata 10.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành trên 62 bệnh nhân ĐTĐ không kiểm soát được nồng độ glucose huyết tương có độ tuổi trung bình là $65,4 \pm 15,0$ (năm), nam chiếm 54,8%, nữ chiếm 45,2%.

Bảng 3.1. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm nghiên cứu

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
Beta hydroxybutyric (mmol/L)	$1,64 \pm 1,21$	0,14	5,28
Glucose (mmol/L)	$20,1 \pm 5,1$	14,5	39,4
HbA1C (%)	$12,22 \pm 1,52$	9,8	14,7
Có ceton máu: n (%)	52 (83,9)		
Tăng ceton máu: n (%)	42 (67,7)		
Nhiễm toan ceton máu: n (%)	10 (16,1)		
Có ceton niệu mức độ nhiều: n (%)	13 (20,9)		

Nhận xét: Đại đa số bệnh nhân nghiên cứu đều có ceton máu chiếm 83,9%, tỷ lệ tăng ceton máu là 67,7%, tỷ lệ nhiễm toan ceton máu là 16,1% trong khi tỷ lệ bệnh nhân có ceton niệu mức độ nhiều là 20,9%.

Bảng 3.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự báo của xét nghiệm ceton niệu theo xét nghiệm ceton máu

Ceton niệu	Ceton máu		
	+ ($>3,0$ mmol/L)	- ($\leq 3,0$ mmol/L)	Tổng
+ ($\geq 3+$)	3	10	13
- ($< 3+$)	7	42	49
Tổng	10	52	62

Nhận xét: Độ nhạy của xét nghiệm ceton trong nước tiểu cho xét nghiệm ceton trong máu là 33,3%, độ đặc hiệu là 80,7%, giá trị dự báo dương tính là 67,7%, giá trị dự báo âm tính là 85,7%.

Bảng 3.3. Đặc điểm lâm sàng, nồng độ một số chỉ số hóa sinh theo nồng độ acid beta hydroxybutyric ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Beta hydroxybutyric	≤ 3 mmol/L n=52	> 3 mmol/L n=10	p
Chỉ số			
Tuổi	$64,0 \pm 14,5$	$73,1 \pm 15,9$	$< 0,05$
Betahydroxybutyric	$1,23 \pm 0,74$	$3,82 \pm 0,77$	$< 0,01$
Glucose (mmol/L)	$18,9 \pm 1,4$	$26,5 \pm 5,1$	$< 0,01$
HbA1C (%)	$11,85 \pm 1,37$	$14,14 \pm 0,40$	$< 0,01$

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ nhiễm toan ceton (Beta hydroxybutyric > 3 mmol/L) thì tuổi, nồng độ glucose cũng như tỷ lệ HbA₁C cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân ĐTĐ không nhiễm toan ceton (Beta hydroxybutyric ≤ 3 mmol/L).

Nồng độ acid beta hydroxybutyric huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường

Bảng 3.4. Tương quan giữa nồng độ betahydroxybutyric huyết tương với một số chỉ số hóa sinh ở bệnh nhân ĐTD

Chỉ số	n	r	p
Glucose (mmol/L)	62	0,62	<0,01
HbA _{1c} (%)	62	0,66	<0,01

Nhận xét: Nồng độ beta hydroxybutyric huyết tương có tương quan chặt, có ý nghĩa với nồng độ glucose huyết tương cũng như tỷ lệ HbA_{1c} máu toàn phần với r tương ứng là 0,62 và 0,66.

IV. BÀN LUẬN

Nhiễm toan ceton do ĐTD là bệnh lý rối loạn chuyển hóa được đặc trưng bởi tăng ceton, tăng glucose máu và toan huyết. Tỷ lệ nhiễm toan ceton do ĐTD ở Vương quốc Anh từ 4,6 đến 8/1000 bệnh nhân ĐTD. Đây là bệnh lý rất nghiêm trọng, luôn đe dọa tính mạng bệnh nhân mặc dù việc quản lý, chăm sóc bệnh nhân ĐTD đã được cải thiện rất nhiều [5].

Nhiễm toan ceton do ĐTD là hậu quả của rối loạn chuyển hóa glucid, lipid và protein. Do thiếu hụt tuyệt đối hoặc tương đối insulin cùng với sự gia tăng một số hormon khác như glucagon, catecholamin, cortisol và GH dẫn đến tăng nồng độ glucose máu và kháng insulin [7].

Sự kết hợp giữa thiếu hụt insulin với tăng các hormon điều hòa ở trên dẫn đến thay đổi quá trình sản xuất và sử dụng glucose, tăng thoái hóa acid béo để thay thế nguồn năng lượng do quá trình thoái hóa glucose cung cấp. Quá trình thoái hóa lipid tăng đã kích thích gan tăng sản xuất ceton dẫn đến tăng ceton máu và nhiễm toan chuyển hóa [3].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ acid beta hydroxybutyric huyết tương ở nhóm bệnh nhân ĐTD không kiểm soát được nồng độ glucose máu là $1,64 \pm 1,21$ mmol/L, tỷ lệ có ceton máu khá cao chiếm 83,9%, tỷ lệ tăng ceton máu là 67,7%, tỷ lệ nhiễm toan ceton máu là 16,1% trong khi tỷ lệ bệnh nhân có ceton niệu mức độ nhiều là 20,9%.

Tác giả Rashid nghiên cứu ở 122 bệnh nhân ĐTD tít 2 tại Bangladeshi, kết quả cho thấy tỷ lệ tăng ceton máu là 50%, tỷ lệ nhiễm toan ceton máu là 13,9% trong khi tỷ lệ bệnh nhân có ceton niệu mức độ nhiều là 15,6% [4]. Như vậy, tỷ lệ tăng ceton máu, nhiễm toan ceton máu và tỷ lệ bệnh nhân

có ceton niệu mức độ nhiều trong nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Rashid có lẽ do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn (62 bệnh nhân so với 122 bệnh nhân) nên có sự khác biệt này. Tỷ lệ nhiễm toan ceton ở bệnh nhân ĐTD trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn đáng kể so với kết quả nghiên cứu của Sheikh-Ali có lẽ do Sheikh-Ali đã nghiên cứu hồi cứu ở 337 bệnh nhân ĐTD từ năm 1994 đến năm 2006 với thời điểm nghiên cứu đã khá lâu đây có thể là lý do để tỷ lệ nhiễm toan ceton ở bệnh nhân ĐTD trong nghiên cứu này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (48,1% so với 16,1%) [6].

Trước đây, để chẩn đoán nhiễm toan ceton chủ yếu dựa vào xét nghiệm định tính ceton trong nước tiểu. Sau đó, xét nghiệm định lượng beta hydroxybutyric mao mạch đã được đưa vào sử dụng để chẩn đoán nhiễm toan ceton. Hiện nay, định lượng beta hydroxybutyric huyết tương bằng kỹ thuật enzym so màu đã dần thay thế xét nghiệm định lượng beta hydroxybutyric mao mạch [4]. Phương pháp tốt nhất để chẩn đoán nhiễm toan ceton hay dự báo nhiễm toan ceton vẫn là vấn đề còn nhiều bàn cãi. Nhiễm toan ceton là một cấp cứu y khoa và ngày càng có nhiều phương pháp xét nghiệm giúp theo dõi ceton máu tại nhà. Một nghiên cứu lâm sàng chỉ ra rằng tăng nồng độ beta hydroxybutyric huyết tương thường gặp ở bệnh nhân ĐTD không kiểm soát được nồng độ glucose, thậm chí ở bệnh nhân ĐTD không có ceton niệu. Việc định lượng ceton máu có độ nhạy cao hơn và chẩn đoán sớm nhiễm toan ceton hơn xét nghiệm ceton trong nước tiểu [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nếu lấy xét nghiệm ceton máu để đánh giá độ nhạy của xét

nghiệm ceton niệu, kết quả cho thấy: độ nhạy của xét nghiệm ceton trong nước tiểu theo xét nghiệm ceton trong máu là 33,3%, độ đặc hiệu là 80,7%, giá trị dự báo dương tính là 67,7%, giá trị dự báo âm tính là 85,7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả của tác giả Rashid với độ nhạy là 32,6% [4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nếu sử dụng xét nghiệm ceton trong nước tiểu có từ 15-32% không được chẩn đoán nhiễm toan ceton. Vì vậy, Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ đã đưa ra khuyến cáo sử dụng xét nghiệm định lượng ceton huyết tương là phương pháp tốt hơn so với xét nghiệm tìm ceton trong nước tiểu để chẩn đoán và theo dõi nhiễm toan ceton ở bệnh nhân ĐTĐ [1].

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu thu được cho phép đưa ra một số kết luận sau:

Nồng độ acid beta hydroxybutyric huyết tương ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ không kiểm soát được nồng độ glucose là $1,64 \pm 1,21$ mmol/L.

Tỷ lệ nhiễm ceton máu là 83,9%. Tỷ lệ tăng ceton máu là 67,7%. Tỷ lệ nhiễm toan ceton máu là 16,1%. Tỷ lệ bệnh nhân có ceton niệu mức độ nhiều là 20,9%.

Độ nhạy của xét nghiệm ceton niệu theo ceton máu là 33,3%, độ đặc hiệu là 80,7%, giá trị dự báo dương tính là 67,7%, giá trị dự báo âm tính là 85,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Diabetes Association (ADA) (2002), "Test of glycemia in diabetes", *Diabetes Care*, 25, pp. 97-99.
2. Erduan S, Manja P, Željko M, Branko N, Zita P (2008), "Use of capillary beta hydroxybutyrate for the diagnosis at emergency room: our one year experience", *Diabetologia Croatica*, 37(3), pp. 72-76.
3. Georgia N.B, Alison C (2014), "Management of diabetic ketoacidosis in adults", *Nursing Practice Review Diabetes*, 110(10), pp. 14-17.
4. Rashid M.A, Chowdhury H.S, Haque M (2013), "Role of measurement of blood ketone bodies in the management of diabetic ketoacidosis" *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 3(4), pp. 335-340.
5. Savage M.W, Dhatariya K. K, Kilvert A, et al (2011), "Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis", *Diabetes UK Position Statements and Care Recommendations*, 28, pp. 508-515.
6. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al (2008), "Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis?", *Diabetes Care*, 31(4), pp. 643-647.
7. Yehia BR (2008), "Diagnosis and Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults", *Hospital Physician*, 35, pp. 21-26.