

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN VIỆT THẮNG

**ĐÁNH GIÁ TÀN SUẤT, ĐẶC ĐIỂM CỦA
CƯỜNG ALDOSTERONE NGUYÊN PHÁT Ở BỆNH NHÂN
CÓ TĂNG HUYẾT ÁP KHÓ KIỂM SOÁT VÀ
TÀN SUẤT ĐỘT BIẾN GEN *KCNJ5* Ở PHÂN NHÓM
BỆNH NHÂN CƯỜNG ALDOSTERONE NGUYÊN PHÁT
DO BƯỚU THUẬN THẬN MỘT BÊN**

Ngành: NỘI TIM MẠCH

Mã số: 62720141

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, Năm 2021

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Thy Khuê

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
họp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Thuật ngữ tăng huyết áp (THA) khó kiểm soát được sử dụng cho những bệnh nhân có THA chưa thỏa những tiêu chí chặt chẽ của THA kháng trị, do đó bệnh nhân THA kháng trị còn được xem là một phần của tăng huyết áp khó kiểm soát.

Phát hiện THA thứ phát do cường aldosterone nguyên phát (CANP) rất quan trọng trong thực hành lâm sàng vì hai lý do: (1) nếu không được phát hiện và điều trị hợp lý, bệnh nhân CANP có thể tăng nguy cơ tử vong và tăng nguy biến cố tim mạch như đột quỵ não, rung nhĩ hơn so với bệnh nhân THA vô căn (2) Điều trị phẫu thuật hay điều trị nội khoa chuyên biệt đối với CANP có thể chữa khỏi hay cải thiện THA và làm giảm nguy cơ bị các biến chứng tim mạch.

Mặc dù là nguyên nhân thường gặp của THA thứ phát nhưng cơ chế bệnh sinh của CANP vẫn chưa được hiểu biết rõ ràng cho đến khi Choi phát hiện ra đột biến gen *KCNJ5* ở bệnh nhân CANP do bướu thượng thận một bên. Các nghiên cứu sau đó cho thấy tầm soát người mang đột biến gen *KCNJ5* có thể giúp phát triển các điều trị đặc hiệu, do đột biến gen này có đặc điểm được lý khác với các kiểu đột biến khác.

Hiện nay ở Việt Nam chưa có bất kỳ công trình nghiên cứu nào về tần suất CANP ở bệnh nhân THA nói chung và THA khó kiểm soát nói riêng, cũng như chưa có công trình nghiên cứu nào

về tần suất đột biến gen *KCNJ5* ở bệnh nhân CANP do bướu thượng thận một bên.

Mục tiêu nghiên cứu

1. Đánh giá tần suất và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của CANP ở bệnh nhân có tăng huyết áp khó kiểm soát.
2. Khảo sát tần suất và đặc điểm đột biến gen *KCNJ5* trong nhóm bệnh nhân CANP do bướu thượng thận một bên.

Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Luận án đã đóng góp thêm về số liệu: tần suất, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của cường aldosterone nguyên phát ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng khó kiểm soát. Đây là những số liệu chưa từng được công bố ở Việt Nam trước đây. Đặc biệt luận án cũng cho biết tần suất đột biến *KCNJ5* ở bệnh nhân Việt Nam cường aldosterone nguyên phát do bướu thượng thận một bên. Vì vậy, đề tài này có tính mới, có ý nghĩa thực tiễn và không trùng lặp với các tài liệu đã công bố trong nước.

Bố cục của luận án

Luận án gồm 128 trang: phần mở đầu 3 trang, mục tiêu nghiên cứu 1 trang, tổng quan tài liệu 38 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 24 trang, kết quả nghiên cứu 26 trang, bàn luận 33 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang. Luận án có 36 bảng, 10 hình, 15 biểu đồ, 2 sơ đồ, có 129 tài liệu tham khảo bao gồm 10 tài liệu tiếng Việt và 119 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về cường aldosterone nguyên phát

Dịch tễ học cường aldosterone nguyên phát

Nghiên cứu trên bệnh nhân THA đến khám với bác sĩ chăm sóc ban đầu tại Ý cho thấy tần suất CANP chung là 6% và gia tăng cùng với mức độ nặng của THA: từ 3,9% ở bệnh nhân THA độ I lên đến 11,8% ở bệnh nhân THA độ III. Phân tích gộp bao gồm 30 nghiên cứu thực hiện ở các trung tâm chuyên khoa nhận bệnh chuyển tuyến với hơn 36.000 bệnh nhân cho thấy tần suất CANP dao động rất lớn giữa các nghiên cứu, từ 0,7 đến 29,8%. Tần suất CANP cũng có khuynh hướng tăng cao hơn trong các nghiên cứu được thực hiện sau năm 2000 hay ở các nghiên cứu có mục tiêu tầm soát THA thứ phát.

CANP và tổn thương cơ quan đích

Các nghiên cứu cho thấy so với bệnh nhân THA vô căn (bắt cặp theo giới, tuổi và mức độ THA), bệnh nhân CANP có tần suất rung nhĩ, nhồi máu cơ tim, bệnh mạch vành cao hơn hẳn. Bệnh nhân CANP cũng có khối lượng cơ thất trái nhiều hơn, thời gian mắc bệnh THA lâu hơn, độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh tăng cao hơn, tần suất có độ thanh thải creatinine <60 ml/phút cao hơn, và tiểu albumin vi lượng nhiều hơn.

Tầm soát cường aldosterone nguyên phát

Tỉ số aldosterone/ hoạt tính renin huyết tương (ARR) được đề nghị là xét nghiệm tầm soát CANP rộng rãi. Cần chú ý rằng có nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả tầm soát như tuổi, giới, lượng muối ăn vào, nồng độ kali máu, thuốc dùng kèm...

Xác định chẩn đoán cường aldosterone nguyên phát

Hiện nay có bốn xét nghiệm xác định chẩn đoán được sử dụng là nghiệm pháp ức chế bằng fludrocortisone, nghiệm pháp ức chế muối đường tĩnh mạch, nghiệm pháp tải muối bằng đường uống và nghiệm pháp thử thách captopril. Hiện không có đủ bằng chứng để khuyến cáo nên lựa chọn nghiệm pháp chẩn đoán xác định nào, tuy vậy nghiệm pháp ức chế bằng fludrocortisone và nghiệm pháp ức chế muối đường tĩnh mạch là các xét nghiệm xác định chẩn đoán được sử dụng rộng rãi nhất ở nhiều trung tâm trên thế giới.

Chẩn đoán phân loại cường aldosterone nguyên phát

Chẩn đoán phân loại CANP chủ yếu nhằm mục đích phân biệt CANP do tăng tiết một bên hay tăng tiết hai bên. CANP do tăng tiết một bên có thể điều trị khỏi bằng phẫu thuật. Ngược lại điều trị nội khoa được lựa chọn trong CANP do tăng tiết hai bên.

Vai trò của đột biến gen *KCNJ5* ở bệnh nhân CANP

Đột biến *KCNJ5* trong cường aldosterone nguyên phát

Choi và cộng sự lần đầu tiên phát hiện hai điểm đột biến thay thế p.Gly151Arg (G151R) và p.Leu168Arg (L168R) ở gen *KCNJ5*, là những vị trí nằm trong hay gần vùng lọc chọn lọc làm mất tính chọn lọc với K^+ , làm tăng vận chuyển Na^+ qua lỗ kênh phía ngoài vào trong tế bào, dẫn đến khử cực màng tế bào, làm tăng dòng Ca^{2+} vào trong tế bào, tăng hoạt hóa con đường tín hiệu calcium, tăng sao mã CYP11B2 và làm tăng tổng hợp aldosterone.

Ngoài hai vị trí đột biến G151R và L168R chiếm đến 90% đột biến gen *KCNJ5* gây CANP do bướu thượng thận một bên, các

ngiên cứu sau đó ghi nhận có đến 24 vị trí đột biến khác nhau được phát hiện gây CANP do bứu thượng thận một bên.

Tiềm năng điều trị bệnh nhân CANP có đột biến gen KCNJ5

Những nghiên cứu ban đầu cho thấy tầm soát người mang đột biến gen *KCNJ5* có thể giúp phát triển các điều trị đặc hiệu, do đột biến kênh này có đặc điểm dược lý khác với các kiểu đột biến khác. Ở bệnh nhân có bứu tuyến thượng thận một bên, dùng macrolide dẫn đến làm giảm nồng độ aldosterone huyết tương và nước tiểu ở bệnh nhân có đột biến gen *KCNJ5*, do aldosterone và aldosterone synthase có thời gian bán hủy ngắn. Scholl cho rằng macrolide có thể được dùng như là xét nghiệm tầm soát xác định ở bệnh nhân có đột biến gen *KCNJ5* và điều trị đặc hiệu ở những bệnh nhân CANP không thể phẫu thuật.

1.2. Tình hình các nghiên cứu về tần suất CANP ở bệnh nhân

THA khó kiểm soát đã thực hiện trên thế giới:

Số lượng các nghiên cứu về tần suất CANP ở bệnh nhân THA khó kiểm soát không nhiều và phần lớn các nghiên cứu này ghi nhận tần suất CANP ở bệnh nhân THA kháng trị nhưng sau khi xem xét định nghĩa trong các nghiên cứu kể trên, chúng tôi nhận thấy phù hợp hơn với định nghĩa THA khó kiểm soát do không thỏa các tiêu chí chặt chẽ của THA kháng trị. Tần suất CANP ở các bệnh nhân THA khó kiểm soát dao động từ 7,1 – 29,8%.

Tình hình nghiên cứu về tần suất và đặc điểm của đột biến gen KCNJ5

Phân tích gộp của Lenzini cho thấy tần suất đột biến gen *KCNJ5* thay đổi theo chủng tộc và gặp nhiều hơn ở người châu Á so với người phương Tây (70% so với 38%).

Ở khu vực Đông Nam Á mới chỉ có 2 nghiên cứu đánh giá tần suất đột biến gen *KCNJ5* ở Thái Lan và Malaysia và cũng cho kết quả khác nhau. Nghiên cứu ở Malaysia cho thấy tần suất đột biến gen *KCNJ5* chỉ là 31,5% so với 70% có đột biến gen *KCNJ5* trong nghiên cứu ở Thái Lan.

Tình hình nghiên cứu về tần suất CANP trên bệnh nhân THA khó kiểm soát và tần suất đột biến gen KCNJ5 ở Việt Nam

Theo hiểu biết của chúng tôi, cho đến thời điểm hiện tại chưa có công trình nghiên cứu nào về tần suất CANP ở bệnh nhân tăng huyết áp nói chung và tăng huyết áp khó kiểm soát nói riêng, cũng như chưa có công trình nghiên cứu nào về tần suất đột biến gen *KCNJ5* ở phân nhóm CANP do bươu thượng thận một bên.

CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân có THA khó kiểm soát ($HA \geq 140/90$ mmHg), đang điều trị với ≥ 3 thuốc hạ huyết áp trong ít nhất 2 tuần trước thời điểm thu nhận vào nghiên cứu tại phòng khám tim mạch, nội tiết bệnh viện ĐHYD TPHCM và phòng khám ngoại trú Viện Tim TPHCM.

2.3. Thời gian nghiên cứu: tại BV ĐHYD TPHCM từ tháng 3/2018 đến tháng 12/2020, tại Viện Tim từ tháng 4 năm 2020 đến tháng 12 năm 2020.

2.4. Cỡ mẫu

Tính cỡ mẫu dựa trên công thức ước lượng một tỷ lệ với công thức: $n = Z^2 \frac{p(1-p)}{(1-\frac{\alpha}{2})^2 d^2}$

Trong đó:

d là sai số biên, $d = 0,05$, $Z = 1,96$ ($\alpha = 0,05$).

p là trị số ước đoán dựa vào nghiên cứu của Nishizaka ghi nhận tần suất CANP ở bệnh nhân THA khó kiểm soát là 21,9%.

Thay vào công thức, chúng tôi tính được $n = 262$. Dự trữ mất mẫu 10%, vậy cỡ mẫu tối thiểu cần lấy là 288 bệnh nhân.

2.5. Tiêu chuẩn thu nhận và loại trừ

Tiêu chuẩn thu nhận: Bệnh nhân thỏa tất cả các tiêu chuẩn sau:

- THA khó kiểm soát ($\geq 140/90$ mmHg), đang điều trị với ≥ 3 thuốc hạ huyết áp trong ít nhất 2 tuần trước thời điểm thu nhận vào nghiên cứu.
- Bệnh nhân đang điều trị với thuốc spironolactone phải được ngưng thuốc này ít nhất 6 tuần trước thời điểm thu nhận vào nghiên cứu.
- Tất cả bệnh nhân có tuổi ≥ 18 tuổi và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có một trong các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh thận mạn giai đoạn 3B (eGFR < 45 mL/phút/1,73 m² da).
- Có thai, cho con bú.
- Được chẩn đoán các bệnh lý THA thứ phát: u tủy thượng thận, hội chứng Cushing, hẹp động mạch thận.
- Có bệnh lý đi kèm làm bệnh nhân không thể thực hiện xét nghiệm chẩn đoán (truyền 2000mL NaCl 0,9%): xơ gan, hội chứng thận hư, suy tim độ III, IV (theo NYHA).

2.6. Quy trình thực hiện nghiên cứu:

Bước 1:

- Các bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu đều được hỏi tiền căn và khám lâm sàng để xác định tiền căn gia đình, bản thân, các loại thuốc hạ huyết áp đang sử dụng.
- Thu thập các xét nghiệm: Đường huyết đói, HbA1c, ion đồ, creatinine huyết thanh, đường huyết đói, bilan mỡ, ECG, siêu âm tim, albumin/creatinine niệu.
- Những bệnh nhân có nồng độ Kali máu < 3,0 mmol/L được bù Kali nhằm đưa nồng độ Kali máu ≥ 3,0 mmol/L trước khi làm xét nghiệm aldosterone và renin máu.
- Xét nghiệm nồng độ aldosterone huyết tương và nồng độ renin trực tiếp huyết tương: lấy máu vào buổi sáng, sau khi bệnh nhân đã hoạt động (ngồi dậy, đi lại) ít nhất 2 giờ và ngồi nghỉ được 5-15 phút.

Bước 2:

Tính tỉ số ARR = Aldosterone huyết tương (ng/dL) / renin huyết tương (ng/L).

Khi bệnh nhân có nồng độ renin huyết tương $< 1,2$ ng/L, lấy giá trị nồng độ renin huyết tương = $1,2$ ng/L, sau đó lập tỉ số ARR hiệu chỉnh = Aldosterone huyết tương (ng/dL) / renin huyết tương hiệu chỉnh (ng/L).

- Kết quả tầm soát dương tính: Những bệnh nhân có kết quả ARR hiệu chỉnh $\geq 3,8$ và nồng độ aldosterone huyết tương ≥ 10 ng/dL.

Bước 3: Thực hiện nghiệm pháp ức chế bằng truyền muối tĩnh mạch.

Những bệnh nhân được xem là có nghiệm pháp ức chế muối dương tính khi nồng độ aldosterone huyết tương sau nghiệm pháp ức chế muối ≥ 10 ng/dL và được chẩn đoán là CANP, được giải thích chụp CT Scan bụng có cản quang theo protocol tuyến thượng thận.

Bước 4: Dựa vào kết quả CT Scan bụng có cản quang xác định CANP do bướu thượng thận hay tăng sản thượng thận hai bên. Bệnh nhân được chẩn đoán CANP do bướu thượng thận một bên khi có bướu thượng thận một bên kích thước ≥ 10 mm và tuyến thượng thận bên còn lại bình thường.

Bệnh nhân được chẩn đoán CANP do tăng sản thượng thận hai bên nếu CT Scan không có bướu thượng thận HOẶC có bướu thượng thận một bên < 10 mm HOẶC bướu thượng thận hai bên.

Bước 5: Phẫu thuật và lấy mẫu xét nghiệm tìm đột biến gen *KCNJ5*.

Những bệnh nhân được chẩn đoán bướu thượng thận một bên được giải thích phẫu thuật cắt bướu thượng thận một bên tại bệnh viện Đại học Y Dược, sau phẫu thuật DNA được tách chiết từ mô tươi bệnh phẩm, sau đó được khuếch đại và giải trình tự bằng kỹ thuật Sanger tìm đột biến gen *KCNJ5*. Quy trình kỹ thuật giải trình tự chuỗi DNA nhằm xác định các đột biến của gen *KCNJ5* đã được chúng tôi thiết lập và công bố trước đó.

2.7. Phương pháp phân tích dữ liệu

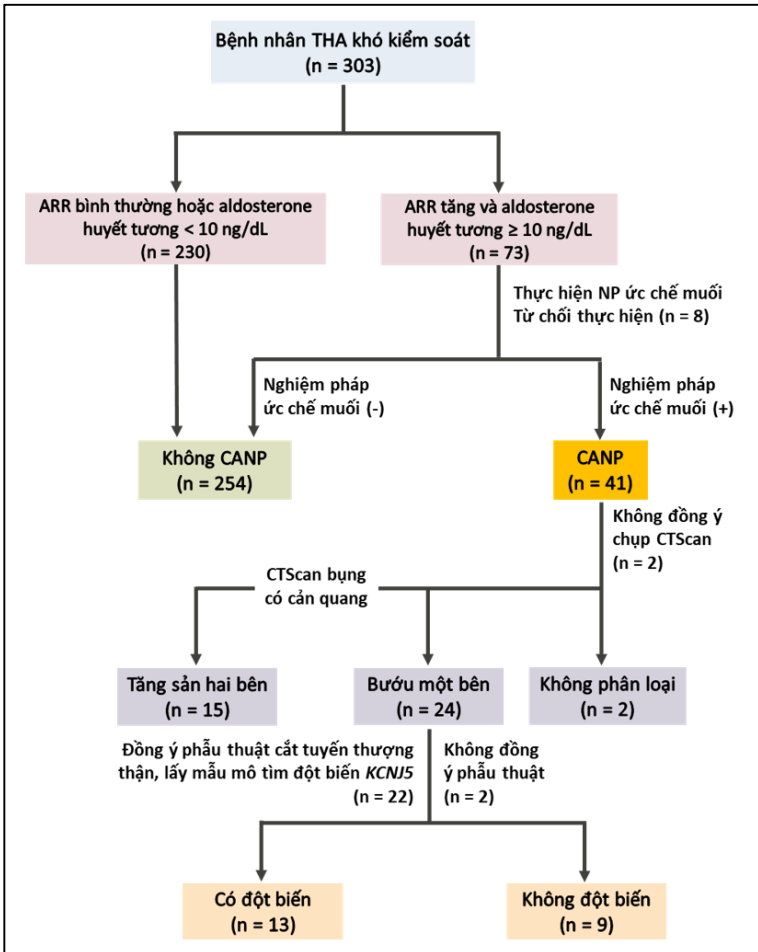
So sánh 2 trung bình bằng phép kiểm định t-test (đối với các biến có phân phối chuẩn) hoặc phép kiểm định Mann-Whitney (đối với các biến không có phân phối chuẩn). Xác định mối liên quan của các biến độc lập lên biến phụ thuộc (nhị biến) bằng mô hình hồi quy logistic, kết quả trình bày dưới dạng tỉ số số chênh (OR) và khoảng tin cậy 95% (KTC 95%).

Tất cả các phép kiểm, phân tích, so sánh ở trên được xem như có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ với khoảng tin cậy 95%.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu:

Nghiên cứu này đã được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TPHCM và Viện Tim. Bệnh nhân không phải trả chi phí làm xét nghiệm đột biến gen *KCNJ5*.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ



Sơ đồ 3.1: Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu $59,3 \pm 13,4$ tuổi, đa số bệnh nhân (72,7%) bệnh nhân có tuổi > 50 tuổi. Bệnh nhân nữ chiếm 56,1% và nam giới chiếm 43,9%, có sự khác biệt về giới có ý nghĩa thống kê với $p = 0,017$.

Hơn 24% bệnh nhân có tiền căn ĐTĐ, 67,0% bệnh nhân có tiền căn rối loạn lipid máu, 20,8% có tiền căn bệnh mạch vành, 13,9% có tiền căn đột quỵ não, 5,6% có tiền căn rung nhĩ và 3,3 % có tiền căn hạ kali máu trước đó.

Bảng 3.2: Đặc điểm tăng huyết áp và thuốc điều trị

Đặc điểm	Dân số nghiên cứu (N = 303)
Thời gian THA (năm), TB \pm ĐLC	$9,8 \pm 7,9$
HA tâm thu tối đa (mmHg), TB \pm ĐLC	$176,1 \pm 20,0$
HA tâm thu (mmHg), TB \pm ĐLC	$152,0 \pm 16,4$
HA tâm trương (mmHg), TB \pm ĐLC	$82,6 \pm 10,9$
Thuốc điều trị THA	
Chẹn kênh canxi, n (%)	251 (82,8)
Amlodipine, n (%)	192 (63,4)
Felodipine, n (%)	23 (7,6)
Nifedipine, n (%)	24 (7,9)
Verapamil/Diltiazem, n (%)	12 (4,0)

Lợi tiểu, n (%)	263 (86,8)
Hydrochlorothiazide, n (%)	224 (73,9)
Indapamide, n (%)	26 (8,6)
Furosemide, n (%)	13 (4,3)
Ức chế men chuyển, n (%)	71 (23,4)
Chẹn thụ thể, n (%)	200 (66,0)
Chẹn beta, n (%)	197 (65,0)
Ức chế alpha, n (%)	8 (2,6)
Thuốc khác*, n (%)	32 (10,6)
Số loại thuốc hạ huyết áp, TB ± ĐLC	3,4 ± 0,3
Dùng viên thuốc phối hợp, n (%)	284 (93,7)
Phi đại thất trái/siêu âm (%)	42,0%
Phi đại thất trái/điện tâm đồ (%)	23,2%
Albumin/creatinine niệu (mg/g), TV (Q1-Q3)	9,1 (1,5-32)
Albumin/creatinine niệu > 30 mg/g, (%)	26,5%

* Thuốc điều trị THA khác bao gồm: Rilmenidine, alpha methyl dopa

3.2. Đặc điểm của bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát

Tần suất cường aldosterone nguyên phát

Trong số 73 bệnh nhân có tỉ số ARR hiệu chỉnh $\geq 3,8$ và Aldosterone huyết tương ≥ 10 ng/dL (thỏa tiêu chí tầm soát dương tính), có 65 bệnh nhân (89,0%) đồng ý làm xét nghiệm xác định chẩn đoán là nghiệm pháp ức chế muối, 8 bệnh nhân (11,0%) không đồng ý thực hiện nghiệm pháp ức chế muối. Có 41 trên 65 bệnh nhân (63,1%) có kết quả không ức chế và được chẩn đoán CANP. ***Tần suất CANP trong nghiên cứu của chúng tôi là 13,9%.***

Trong số 41 bệnh nhân được chẩn đoán CANP có 02 bệnh nhân từ chối chụp CT Scan thượng thận (01 không muốn chụp, 01 không thể lên tái khám), trong số 39 bệnh nhân còn lại được chụp CT Scan thượng thận, dựa trên kết quả có 24 bệnh nhân (61,5%) được chẩn đoán do bướu thượng thận một bên và 15 bệnh nhân (38,5%) được chẩn đoán tăng sản thượng thận hai bên.

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của CANP

Bệnh nhân CANP có tuổi trung bình là $53,7 \pm 9,9$ tuổi, trẻ tuổi hơn bệnh nhân không CANP có tuổi trung bình là $60,1 \pm 13,5$, ($p = 0,002$). Nữ giới chiếm 75,6% trong CANP. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm về trị số BMI trung bình, đường huyết đói và chức năng thận.

Nồng độ Kali máu trung bình ở nhóm không CANP là $3,9 \pm 0,4$ mmol/L và ở nhóm CANP là $3,5 \pm 0,4$ mmol/L. Hơn 53% bệnh nhân ở nhóm CANP có hạ kali máu so với 13,4% bệnh nhân

không CANP có hạ kali máu. Các sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Trung vị nồng độ aldosterone huyết tương ở nhóm không CANP là 12,3 (8,5-16,2) ng/dL, ở nhóm CANP là 22,4 (17,6-28,2) ng/dL. Trung vị nồng độ renin trực tiếp huyết tương hiệu chỉnh ở nhóm không CANP là 18,3 (6,9-70,1) ng/L so với nhóm CANP là 1,2 (1,2-3,4) ng/L.

Đặc điểm tổn thương cơ quan đích

So với bệnh nhân không CANP, bệnh nhân CANP có tần suất PĐTT trên siêu âm cao hơn có ý nghĩa ($p = 0,022$). Tần suất PĐTT trên ECG và tiểu albumin ở bệnh nhân CANP cũng cao hơn bệnh nhân không CANP nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (theo thứ tự $p = 0,153$ và $p = 0,269$).

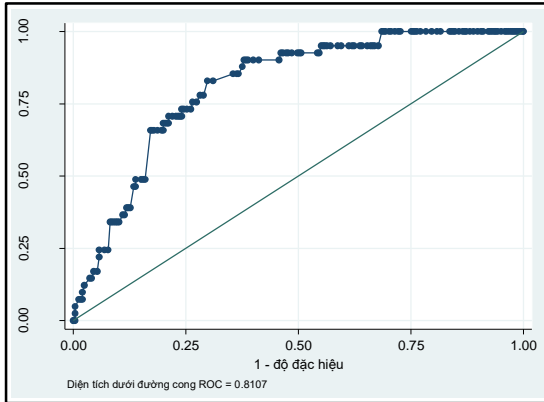
Yếu tố tiên đoán cường aldosterone nguyên phát

Trong phân tích đơn biến, các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với CANP là tuổi < 55 , giới nữ, thời gian THA, nồng độ kali máu thấp nhất, cholesterol toàn phần và LDL cholesterol.

Bảng 3.9: Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan đến cường aldosterone nguyên phát

Yếu tố	Tỉ số số chênh	Khoảng tin cậy 95%		Giá trị p
Tuổi (năm)	0,970	0,942	0,999	0,049
Giới nữ	0,412	0,181	0,939	0,035
Kali máu thấp nhất (mmol/L)	0,137	0,063	0,297	$< 0,001$

Trong phân tích hồi quy logistic đa biến, chúng tôi nhận thấy các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với CANP là tuổi, giới và nồng độ kali máu thấp nhất.



Biểu đồ 3.9: Đường cong ROC nồng độ kali thấp nhất trong tiên đoán cường aldosterone nguyên phát

Nồng độ kali máu thấp nhất với điểm cắt 3,3 mmol/L có khả năng tiên đoán CANP với độ nhạy là 80,0%, độ đặc hiệu 68,3% và diện tích dưới đường cong tiên đoán là 0,811.

3.3. Đặc điểm đột biến gen *KCNJ5*

Trong số 24 bệnh nhân CANP do bướu thượng thận một bên, có 22 bệnh nhân được phẫu thuật, 2 bệnh nhân từ chối phẫu thuật, xét nghiệm tìm đột biến trên mẫu mô bướu thượng thận cho thấy 13 bệnh nhân có đột biến gen *KCNJ5*, chiếm tần suất 59,1%.

Trong số 13 bệnh nhân đột biến gen *KCNJ5*, có 07 bệnh nhân (53,8%) có đột biến sai nghĩa L168R, 03 bệnh nhân (23,1%) có đột biến sai nghĩa G151R và 03 bệnh nhân (23,1%) có đột biến khác (01 đột biến sai nghĩa E145Q, 01 đột biến mất đoạn D145 và 01 bệnh nhân có 2 đột biến sai nghĩa S143F, F154S.)

So với bệnh nhân không có đột biến *KCNJ5*, bệnh nhân có đột biến *KCNJ5* có tuổi trẻ hơn, nữ nhiều hơn và thời gian mắc bệnh THA ngắn hơn, tuy nhiên các khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi cũng không nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm về nồng độ lipid máu, đường huyết, kích thước buồng thượng thận, nồng độ aldosterone giữa 2 nhóm.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về tần suất và đặc điểm CANP

Các nghiên cứu đánh giá tần suất CANP ở bệnh nhân THA khó kiểm soát không nhiều, đa số là đánh giá tần suất CANP trên bệnh nhân THA kháng trị nhưng khi xem xét định nghĩa trong các nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy không thỏa các tiêu chí chặt chẽ như không dùng thuốc hạ huyết áp đến liều tối ưu thích hợp, không bao gồm thuốc lợi tiểu hay không loại trừ giả tăng huyết áp kháng trị...do đó phù hợp hơn với chẩn đoán THA khó kiểm soát. Các nghiên cứu này cũng rất khác nhau về định nghĩa, cách xử trí đối với thuốc hạ huyết áp khi làm xét nghiệm tầm soát, hay khác biệt về lựa chọn xét nghiệm tầm soát, xét nghiệm xác định và ngưỡng chẩn đoán, từ đó dẫn đến tần suất CANP dao động giữa các nghiên cứu từ 7,1 – 29,8% giữa các nghiên cứu.

Lứa tuổi CANP thường gặp nhất trong nghiên cứu là 41-50 tuổi, chiếm 31,7%, tiếp theo là lứa tuổi 51- 60 chiếm 29,3%. Đáng chú ý là có 26,8% bệnh nhân CANP ở lứa tuổi 61-70. *Điều này cho thấy cần chú ý tầm soát CANP ngay cả trên bệnh nhân lớn tuổi, đặc biệt là những bệnh nhân THA khó kiểm soát.*

Có đến 53,7% bệnh nhân ở nhóm CANP có hạ kali máu so với chỉ 13,4% bệnh nhân không CANP. *Kết quả này chứng tỏ rằng hạ kali máu là một chỉ số rất hữu ích gợi ý đến chẩn đoán CANP, mặt khác cũng cần lưu ý có đến gần 50% bệnh nhân CANP có nồng độ kali máu bình thường. Do vậy để chẩn đoán CANP trong lâm sàng cần lưu ý đến những chỉ dấu khác ngoài hạ kali máu.*

Đa số các nghiên cứu trên thế giới thực hiện đo hoạt tính renin huyết tương thay vì renin trực tiếp huyết tương, chỉ có một số ít đo nồng độ renin trực tiếp huyết tương. Khi so sánh mức độ tăng của nồng độ aldosterone, tỉ số ARR và mức độ giảm của nồng độ renin trực tiếp giữa nhóm CANP và nhóm không CANP trong các nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy nồng độ aldosterone huyết tương ở nhóm CANP cao hơn nhóm không CANP từ 1,2 đến 3,2 lần, nồng độ renin trực tiếp (hay hoạt tính renin) ở nhóm CANP thấp hơn nhóm không CANP từ 1,7 đến 27,5 lần, dẫn đến nồng độ ARR ở nhóm CANP tăng hơn nhóm không CANP từ 4,7 đến 23,7 lần. Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ ARR tăng đến 23,7 lần, chủ yếu là do chênh lệch nồng độ renin trực tiếp huyết tương giữa nhóm CANP và không CANP. *Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giảm renin trực tiếp huyết tương có vai*

trò quan trọng hơn nồng độ aldosterone huyết tương trong chẩn đoán CANP, điều này có ý nghĩa quan trọng vì trong thực tế lâm sàng, các bác sĩ thường chú ý đến nồng độ aldosterone huyết tương hơn, thậm chí đôi khi không chỉ định xét nghiệm nồng độ renin trực tiếp huyết tương. Đáng chú ý là trung vị nồng độ aldosterone huyết tương ở nhóm CANP trong nghiên cứu của chúng tôi là 22,4 (17,6-28,2) ng/dL nằm trong ngưỡng giá trị bình thường của nồng độ aldosterone huyết tương ở tư thế đứng là 2,52 – 39,2 ng/dL, do đó rất dễ bỏ sót chẩn đoán nếu chỉ dựa vào nồng độ aldosterone huyết tương.

Bàn luận về tổn thương cơ quan đích

56,4% bệnh nhân CANP có tần suất PĐTT trên siêu âm, cao hơn có ý nghĩa so với 38,9% bệnh nhân không CANP ($p = 0,021$). 29,6% bệnh nhân CANP có tiểu albumin so với 24,1% bệnh nhân không CANP nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,269$). Điều này cho thấy CANP có liên quan với tăng nguy cơ tổn thương cơ quan đích, do nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu cắt ngang nên không thể xác định được mối liên hệ nhân quả giữa CANP và tổn thương cơ quan đích, cũng như xác định tăng nguy cơ tổn thương cơ quan đích là do sự khác biệt về mức độ tăng huyết áp hay do CANP.

Bàn luận về các yếu tố tiên đoán CANP

Trong phân tích hồi quy logistic đa biến, chúng tôi nhận thấy các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với CANP còn lại là tuổi <55 tuổi, giới nữ và nồng độ kali máu thấp nhất. Nghiên cứu ở Thái Lan cho thấy các yếu tố tiên đoán bệnh nhân CANP bao

gồm tuổi < 60 tuổi, BMI < 25 kg/m², điều trị ≥ 3 thuốc hạ huyết áp, natri máu ≥ 141 mmol/L và Kali máu ≤ 3,5 mmol/L. Tuy nhiên tiếp cận tầm soát dựa trên thang điểm có thể bỏ sót nhiều bệnh nhân CANP thể nhẹ hơn như tăng sản thượng thận hai bên vì có đến 91,4% bệnh nhân trong nghiên cứu này có hạ kali máu và 81,4% bệnh nhân CANP là do bứu thượng thận một bên.

4.2. Bàn luận về tần suất và đặc điểm đột biến gen *KCNJ5*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 13 trong số 22 bệnh nhân được phẫu thuật có đột biến gen *KCNJ5*, chiếm tần suất 59,1%, phù hợp với các nghiên cứu ở Châu Á khác và cao hơn so với tần suất đột biến ở Mỹ và Châu Âu. Tần suất đột biến gen *KCNJ5* cao ở người Châu Á có thể giải thích phần nào tần suất bứu thượng thận một bên gặp nhiều hơn tăng sản thượng thận hai bên ở người Châu Á.

Về vị trí đột biến gen *KCNJ5*, các nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận 2 đột biến sai nghĩa L168R và G151R chiếm đa số nhưng với tần suất chỉ 76,9%, thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu ở Thái Lan, Malaysia và các nước khác, mặt khác tần suất đột biến sai nghĩa L168R thường gặp nhất, chiếm 53,8%, tần suất đột biến sai nghĩa G151R chỉ chiếm 23,1% và đáng chú ý có đến 23,1% có các đột biến khác. Do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ và chưa có nghiên cứu nào khác trên dân số Việt Nam về đột biến gen *KCNJ5* nên chúng tôi khó đưa ra nhận định liệu sự khác biệt này là một đặc điểm khác biệt của dân số Việt Nam so với các dân số Châu Á khác hay không và liệu sự khác biệt về đặc điểm đột biến gen này có ý nghĩa gì trên lâm sàng hay không.

4.3. So sánh đặc điểm lâm sàng nồng độ aldosterone giữa bệnh nhân có đột biến gen *KCNJ5* và không có đột biến gen *KCNJ5*

Nhóm có đột biến gen *KCNJ5* có tuổi là 49 (43 – 54) tuổi, thấp hơn so với nhóm không có đột biến gen *KCNJ5* là 54 (50 – 64), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,082$). Tuổi trung bình của bệnh nhân có đột biến trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu khác như nghiên cứu ở Nhật Bản tuổi trung bình của bệnh nhân có đột biến gen *KCNJ5* là 48,2 tuổi, thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không đột biến là 55,9. Trong phân tích gộp của Lenzini, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân có đột biến là 45 ± 3 , thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không đột biến là 52 ± 5 tuổi.

Về giới, các nghiên cứu ở Châu Âu nhận thấy bệnh nhân đột biến ưu thế là nữ. Nghiên cứu gần đây nhất của Nanba ở Nhật cũng cho thấy nữ giới chiếm ưu thế, có đến 95% bệnh nhân nữ có bướu thượng thận một bên có đột biến gen *KCNJ5* so với chỉ 60% ở nam. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 84,6% bệnh nhân đột biến là nữ so với nhóm không đột biến là 77,8%. Hiện nay người ta vẫn chưa rõ cơ chế phân tử khiến nữ dễ bị đột biến hơn, có giả thuyết cho là testosterone có vai trò trong sự điều hòa làm tăng biểu lộ kênh TASK3, do đó ít làm tăng aldosterone huyết tương hơn.

Bảng 4.8: So sánh tần suất và đặc điểm đột biến gen *KCNJ5* so với các nghiên cứu ở các nước Châu Á khác

Nghiên cứu	Số BN	% đột biến	Tuổi trung bình	Kích thước bướu	Aldosterone huyết tương (ng/dL)
Nhật Bản	108	69,4%	48,2 vs. 55,9	15,0 vs. 12,4	43,6 vs. 24,7
Trung Quốc	168	76,8%	47,0 vs. 51,0	15,0 vs. 11,0	36,5 vs. 31,5
Đài Loan	148	59,5%	45,1 vs. 55,3	16,8 vs. 17,3	59,7 vs. 40,7
Hàn Quốc	66	71,2%	46,6 vs. 48,5	15,0 vs. 18,0	41,3 vs. 48,2
Thái Lan	96	70,0%	47,5 vs. 48,5	17,7 vs. 16,8	54,9 vs. 34,7
Chúng tôi	22	59,1%	49,5 vs. 55,2	22,0 vs. 22,5	26,8 vs. 24,9

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu “Đánh giá tần suất, đặc điểm của cường aldosterone nguyên phát ở bệnh nhân có tăng huyết áp khó kiểm soát và tần suất đột biến gen *KCNJ5* ở phân nhóm bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát do bướu thượng thận một bên” khảo sát trên 303 bệnh nhân THA khó kiểm soát, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

1. Tần suất và đặc điểm của cường aldosterone nguyên phát ở bệnh nhân có tăng huyết áp khó kiểm soát:

- **Tần suất CANP ở bệnh nhân THA khó kiểm soát là 13,9%.**
- 53,7% bệnh nhân CANP có hạ kali máu.
- So với bệnh nhân không CANP, bệnh nhân CANP có đặc điểm sau:
 - Tuổi trẻ hơn, tần suất hạ kali máu cao hơn, nồng độ kali máu thấp hơn.
 - Nồng độ aldosterone huyết tương cao hơn, nồng độ renin trực tiếp huyết tương hiệu chỉnh thấp hơn và tỉ số ARR cao hơn có ý nghĩa, trong đó giảm nồng độ renin trực tiếp huyết tương có vai trò quan trọng hơn nồng độ aldosterone huyết tương trong tầm soát CANP.
 - Tần suất phì đại thất trái trên siêu âm cao hơn.
 - Điểm cắt nồng độ kali máu thấp nhất 3,3 mmol/L có khả năng tiên đoán CANP với độ nhạy là 80,0%, độ đặc hiệu 68,3%, diện tích dưới đường cong là 0,811.
- Trong số những bệnh nhân được chẩn đoán CANP, 61,5% được chẩn đoán là CANP do bứu thượng thận một bên và 38,5% được chẩn đoán là CANP do tăng sản thượng thận hai bên.

2. Tần suất và đặc điểm đột biến gen *KCNJ5* ở bệnh nhân CANP do bướu thượng thận một bên.

- Tần suất đột biến gen *KCNJ5* ở bệnh nhân CANP do bướu thượng thận một bên là 59,1%.
- Đột biến sai nghĩa L168R chiếm đa số 53,8%, đột biến sai nghĩa G151R chiếm 23,1% và 23,1% có các đột biến khác.
- So với bệnh nhân không đột biến, bệnh nhân có đột biến gen *KCNJ5* có tuổi trẻ hơn, có nồng độ kali máu thấp nhất thấp hơn.

KIẾN NGHỊ

Dựa trên những kết luận rút ra từ nghiên cứu trên, chúng tôi kiến nghị một số điểm như sau:

1. Nên chú ý tầm soát cường aldosterone nguyên phát ở bệnh nhân tăng huyết áp khó kiểm soát, ngay cả khi bệnh nhân không có hạ kali máu.
2. Cần lưu ý đến bệnh lý cường aldosterone nguyên phát khi đánh giá bệnh nhân tăng huyết áp ở mọi lứa tuổi.
3. Nếu có điều kiện nên tầm soát đột biến gen *KCNJ5* ở những bệnh nhân CANP có bướu thượng thận một bên, từ đó sẽ có thêm dữ liệu để đánh giá ý nghĩa lâm sàng và dự hậu sau phẫu thuật của các bệnh nhân có đột biến gen *KCNJ5*.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đỗ Đức Minh, Trần Viết Thắng, Mai Phương Thảo (2017), “ Xây dựng quy trình kỹ thuật phát hiện đột biến gen KCNJ5 trên bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát do adenoma tuyến thượng thận”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, PB 21 (2), tr. 84 - 89.
2. Trần Viết Thắng, Nguyễn Thy Khuê (2021), “Tần suất và đặc điểm cường aldosterone nguyên phát ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 25 (3), tr. 163 - 170.
3. Trần Viết Thắng, Nguyễn Thy Khuê (2021), “Tần suất đột biến gen KCNJ5 trên bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát do bướu thượng thận một bên”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 25 (4), tr. 85 - 90.