ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGUYỄN HỮU VŨ QUANG

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ FGF-23 HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2020

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGUYỄN HỮU VŨ QUANG

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ FGF-23 HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN

Ngành: NỘI KHOA
Mã số : 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học
GS.TS. VÕ TAM

HUẾ - 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu và kết quả trong luận án này là trung thực và chưa được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả luận án

NGUYỄN HỮU VŨ QUANG

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

BMI	:	Body Mass Index Chỉ số khối cơ thể
BTM	:	Bệnh thận mạn
BTM GĐC	:	Bệnh thận mạn giai đoạn cuối
Ca TP	:	Canxi toàn phần
cFGF-23	:	C terminate Fibroblast Growth Factor-23 Yếu tố phát triển nguyên bào sợi 23 đầu tận C
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Hợp tác dịch tễ học về bệnh thận mạn
CKD-MBD	:	Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder Bệnh thận mạn - Rối loạn xương và khoáng chất.
CLM	:	Chưa lọc máu
CRIC	:	Chronic Renal Insuffiency cohort Nghiên cứu đoàn hệ về bệnh thận mạn ĐTĐ: Đái tháo đường
ĐLC	:	Độ lệch chuẩn
DXA	:	Dual – energy X-ray absorptiometry Phép đo độ hấp phụ tia X năng lượng kép
DMP1	:	Dentin Matrix Acidic Phosphoprotein 1
ESRD	:	End Stage Renal Disease Bệnh thận mạn giai đoạn cuối
ECLIA	:	Electro – chemiluminescence immunoassay Kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang
eGFR	:	Estimated Glomerular filtration rate Mức lọc cầu thận ước tính

FGF-23	:	Fibroblast Growth Factor-23 Yếu tố phát triển nguyên bào sợi 23
FGFRs	:	Fibroblast Growth Factor Receptor Thụ thể yếu tố phát triển nguyên bào sợi
G5D	:	Grade 5 dialysis Giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ
GFR	:	Glomerular filtration rate Mức lọc cầu thận
HSTTcre	:	Hệ số thanh thải creatinin
HATT	:	Huyết áp tâm thu
HATTr	:	Huyết áp tâm trương
iFGF-23	:	Intact Fibroblast Growth Factor-23 Yếu tố phát triển nguyên bào sợi 23 nguyên vẹn
ISN	:	International Society of Nephrology Hội Thận học Quốc tế.
KDIGO	:	Kidney Disease: Improving Global Outcomes Cải thiện những kết cục toàn diện về bệnh thận
K/DOQI	:	Kidney / Dialysis Outcomes Quality Initiative: Hội đồng lượng giá những kết cục bệnh thận/ lọc máu.
LMCK	:	Lọc máu chu kỳ
MLCT	:	Mức lọc cầu thận
MEPE	:	Matrix extracellular phosphoglucoprotein Phosphoglucoprotein magtrix ngoại bào
NKF	:	National Kidney Foundation Hội thận Quốc gia Hoa kỳ
NC	:	Nghiên cứu
PTH	:	Parathyroid hormon Hormon tuyến cận giáp

RAAS	:	Renin-Angiotensin-Aldosterone-System Hệ thống renin- angiotensin- aldosteron
RLKX-BTM	:	Rối loạn khoáng xương–Bệnh thận mạn
ROC	:	Receiver operating characteristic Đường cong ROC
TB	:	Trung bình
THA	:	Tăng huyết áp
TMV	:	Turnover Mineral Volume classification Phân loại TMV: chu chuyển xương, khoáng hóa, thể tích
TIO	:	Tumor Induced Osteomalacia Nhuyễn xương do khối u

MỤC LỤC

Trang

DANH MỤC CÁC BẢNG

Trang

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Trang

DANH MỤC CÁC HÌNH

Trang

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Trang

MỞ ĐẦU

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Bệnh thận mạn (BTM) hiện nay là một vấn đề sức khỏe của toàn cầu, ảnh hưởng đến 5-10% dân số thế giới, là hậu quả cuối cùng của nhiều bệnh thận, diễn tiến kéo dài qua nhiều năm tháng làm giảm mức lọc cầu thận một cách từ từ và không hồi phục, gây ảnh hưởng đến chất lượng, tỷ lệ sống còn của bệnh nhân và làm tiêu tốn ngân sách y tế của nhiều quốc gia [60].

Mặc dù đã có nhiều phương pháp điều trị có hiệu quả đối với bệnh thận mạn, nhưng tỷ lệ các biến chứng của bệnh thận mạn ngày càng xuất hiện nhiều hơn, làm ảnh hưởng đến thời gian sống còn ở đối tượng bệnh nhân này, trong đó biến chứng liên quan đến rối loạn chuyển hóa canxi - phospho là một trong những biến chứng thường gặp gây hậu quả nghiêm trọng đã được nghiên cứu và ghi nhận từ lâu như: cường cận giáp thứ phát, viêm xương xơ nang, bệnh xương bất sản, loãng xương,...

Những rối loạn chuyển hóa khoáng xương, canxi - phospho, xuất hiện ở giai đoạn còn sớm trong tiến trình của bệnh thận mạn, bắt đầu bằng giảm khả năng bài xuất phospho và chuyển hóa vitamin D thành dạng hoạt động 1,25 -dihydroxy- vitamin D, từ đó dẫn đến cường cận giáp thứ phát mất bù trừ. Một số yếu tố có liên quan ảnh hưởng đến sự điều hòa bất thường này ngày càng được làm rõ. Nhiều nghiên cứu công bố gần đây đã xác nhận sự gia tăng nồng độ yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23) được tìm thấy ở giai đoạn sớm của bệnh thận mạn, tác động vào biến chứng cường cận giáp, tăng phospho máu, thiếu hụt vitamin D, bệnh xương và lắng đọng canxi ngoài xương, các rối loạn này thường rõ hơn khi mức lọc cầu thận < 60ml/ph. Từ những hiểu biết về cơ chế bệnh sinh này đã phát triển nhiều thuốc mới và hướng dẫn thực hành điều trị được công bố năm 2012 của Hội đồng lượng giá những kết cục bệnh thận, lọc máu Quốc tế (K/DOQI:Kidney/Dialysis Outcomes Quality Initiative) [67].

Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (fibroblast growth factor, FGF-23) là một thành viên của họ các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi được Armelin tìm thấy trong dịch chiết tuyến yên vào năm 1973 [47]. Những nghiên cứu gần đây đã góp phần chứng minh rằng FGF-23 là yếu tố điều hòa cơ chế chuyển hóa Canxi-phospho qua trung gian phospho và vitamin D, là mắc xích đầu tiên dẫn đến các rối loạn canxi-phospho ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Năm 2003, Tobias Larsson và các cộng sự qua nghiên cứu đã có kết luận rằng nồng độ FGF-23 huyết thanh tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân bệnh thận mạn so với nhóm người tình nguyện khỏe mạnh [106]. Năm 2005 Shohei Nakanishi và các cộng sự đã có kết luận rằng: Nồng độ FGF-23 huyết thanh được xem là yếu tố có giá trị trong việc dự báo sự phát triển cường cận giáp thứ phát trong tương lai ở những bệnh nhân lọc máu chu kỳ [95]. Năm 2010, Kosaku Nitta và cộng sự đã công bố rằng ở bệnh lý thận mạn tính, nồng độ FGF-23 huyết thanh tăng song hành với sự suy giảm chức năng thận trước khi có sự tăng có ý nghĩa phospho huyết tương, là yếu tố góp phần gây ra canxi hóa mạch máu, FGF-23 huyết thanh có thể dự báo tử vong cho không những các bệnh nhân bệnh thận mạn đang lọc máu mà ngay cả ở các bệnh nhân bệnh thận mạn trước giai đoạn lọc máu [64]. Tương tự như vậy Isakova và cộng sự công bố nghiên cứu năm 2011 cho thấy nồng độ FGF-23 gia tăng sớm trước sự gia tăng của hormon tuyến cận giáp (PTH) và phospho huyết tương [99].

Mới đây theo khuyến cáo của KDIGO 2017 đã nhấn mạnh rằng, cần nghiên cứu để tăng sự hiểu biết về tính hữu ích của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (FGF-23) như là một dấu ấn (marker), bổ sung cho các chỉ định điều trị như là liệu pháp hạ phospho máu để ngăn chặn sự tiến triển của BTM hay sự tiến triển của phì đại thất trái,…[62].

Ở Việt nam, mặc dù đã có nhiều nghiên cứu về rối loạn chuyển hóa canxi-phospho ở bệnh nhân bệnh thận mạn, nhưng chỉ dừng lại về nồng độ canxi, phospho, PTH, vitamin D, phosphatase kiềm, bêta crosslaps, mật độ

xương,…và cho đến nay chưa có đề tài nào công bố về nồng độ FGF-23 huyết thanh trên bệnh nhân bệnh thận mạn và chứng minh mối liên quan của FGF-23 với các rối loạn khoáng xương. Chính vì lý do này, chúng tôi chọn để thực hiện đề tài luận án "Nghiên cứu nồng độ FGF-23 huyết thanh và mối liên quan với một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn".

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

- Xác định nồng độ FGF-23 huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu từ giai đoạn 3 đến 5 và lọc máu chu kỳ.

- Khảo sát mối tương quan, liên quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với một số yếu tố lâm sàng (tuổi, BMI, huyết áp), khoáng xương (canxi huyết tương, phospho huyết tương, tích số canxi x phospho, PTH, vitamin D huyết thanh) và mức lọc cầu thận ở đối tượng nghiên cứu.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN CỦA ĐỀ TÀI

3.1. Ý nghĩa khoa học

Bệnh thận mạn và các rối loạn khoáng xương là hai bệnh lí có liên quan chặt chẽ. FGF-23 là dấu ấn sinh học phản ánh rối loạn khoáng xương từ giai đoạn sớm ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Nồng độ dấu ấn sinh học này biến đổi rất sớm, trước khi có các rối loạn về các yếu tố khoáng xương. Do đó, xét nghiệm định lượng FGF-23 huyết thanh giúp đánh giá sớm rối loạn khoáng xương của bệnh nhân mắc bệnh thận mạn.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

- Nồng độ FGF-23 ở bệnh nhân bệnh thận mạn tăng theo giai đoạn của bệnh thận mạn, ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ có nồng độ FGF-23 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chưa lọc máu. FGF-23 có giá trị dự báo rối loạn khoáng xương tốt hơn PTH.

- FGF-23 là chỉ điểm phát hiện sớm các rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn và giúp định hướng trong dự phòng cũng như điều trị sớm các rối loạn này.

4. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

Là luận án đầu tiên nghiên cứu về dấu ấn sinh học FGF-23 trên bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu và lọc máu chu kỳ bằng thận nhân tạo.

Nồng độ FGF-23 tăng cao có ý nghĩa thống kê trong nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn và trong nhóm lọc máu chu kỳ tăng cao có ý nghĩa so với nhóm chưa lọc máu, phản ánh sự gia tăng tình trạng rối loạn khoáng xương trên đối tượng này.

- Nồng độ FGF-23 huyết thanh tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ ure, creatinin và tương quan nghịch với mức lọc cầu thận trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu. Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 với nồng độ canxi toàn phần, phospho và tích số canxi- phospho trong nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ. Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF- 23 và tuổi trong nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ với hệ số tương quan r= -0,295.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ BỆNH THẬN MẠN

1.1.1. Định nghĩa và phân loại bệnh thận mạn

Bệnh thận mạn được xác định là tình trạng bất thường về cấu trúc hoặc chức năng thận xuất hiện kéo dài trên 3 tháng, gây ảnh hưởng tới sức khỏe người bệnh [23] [60].

Tổn thương thận được xem là một loạt các bất thường được quan sát thấy trong quá trình đánh giá lâm sàng, có thể không nhạy hay đặc hiệu cho nguyên nhân gây bệnh nhưng thường có trước khi chức năng thận bị suy giảm. Chức năng nội tiết, ngoại tiết và chuyển hóa có thể cùng suy giảm trong hầu hết bệnh thận mạn. Mức lọc cầu thận (MLCT) được chấp nhận rộng rãi là chỉ số đánh giá chức năng thận tốt nhất. Chúng ta xem MLCT ≤ 60ml/ phút/ 1,73m^2 là bị suy giảm và MLCT ≤ 15 ml/phút/1,73m^2 là bị suy thận [60], [61].

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn xác định bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 [61].

Tiêu chuẩn	Các đặc điểm của tiêu chuẩn
Dấu ấn tổn thương thận (một hoặc nhiều hơn, kéo dài ≥ 3 tháng)	- Albumin nước tiểu ≥30 mg/24h; tỷ số albumin creatinin nước tiểu> 30mg/g - Bất thường trụ niệu - Rối loạn điện giải hoặc rối loạn khác do rối loạn ống thận - Các bất thường về mô học - Bất thường về cấu trúc (hình ảnh học chẩn đoán) - Tiền sử ghép thận
MLCT suy giảm	- MLCT ≤ 60ml/ phút/ 1,73m^2

Bảng 1.2. Phân độ mức lọc cầu thận trong bệnh thận mạn theo KDOQI 2003 và KDIGO 2012 [62], [67]

Phân độ mức lọc cầu thận theo KDOQI 2003		**Phân độ mức lọc cầu thận theoKDIGO 2012**	
Độ MLCT	**MLCT (ml/phút/ 1,73m^2)**	**Độ MLCT**	**MLCT (ml/phút/ 1,73m^2)**
GĐ1	≥ 90	GĐ1	≥ 90
GĐ2	60 - 89	GĐ2	60 - 89
GĐ3	30 - 59	GĐ3a	45 - 59
		GĐ3b	30-44
GĐ4	15 - 29	GĐ4	15 - 29
GĐ5	< 15	GĐ5	< 15

1.1.2. Nguyên nhân của bệnh thận mạn

Việc phân loại các nguyên nhân của bệnh thận mạn dựa vào sự có mặt hay không của các bệnh hệ thống và vị trí tổn thương giải phẫu bệnh lý trong thận.

Bảng 1.3. Phân loại các nguyên nhân gây bệnh thận mạn [67]

	Bệnh hệ thống ảnh hưởng tới thận	**Bệnh thận nguyên phát (không có bệnh hệ thống kèm theo)**
Bệnh cầu thận	Đái tháo đường, bệnh tự miễn hệ thống, nhiễm khuẩn hệ thống, thuốc, ung thư (bao gồm amyloidosis)	Bệnh cầu thận tăng sinh thâm nhiễm, ổ, hình liềm hoặc xơ hóa cầu thận ổ hoặc đoạn, bệnh lý màng thận, bệnh thận thay đổi tối thiểu.
Bệnh thận kẽ	Nhiễm trùng hệ thống, tự miễn, sarcoidosis, thuốc, urate, độc tố môi trường (chì, acid aristolochic), ung thư (myeloma)	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, sỏi thận, tắc nghẽn
Bệnh mạch máu	Xơ vữa động mạch, tăng huyết áo, thiếu máu cục bộ, thuyên tắc do cholesterol, viêm mạch hệ thống, huyết khối vi mạch, xơ hóa hệ thống.	Loạn sản xơ cơ, viêm mạch thận giới hạn
Bệnh lý di truyền và nang	Bệnh thận đa nang, hội chứng Alport, bệnh Fabry	Loạn sản thận, bệnh nang tủy thận, bệnh tế bào có chân

1.1.3. Các biến chứng và các yếu tố tiên lượng tiến triển bệnh thận mạn

1.1.3.1. Thiếu máu

Thiếu máu là một biến chứng phổ biến trong bệnh thận mạn. Theo khuyến cáo KDIGO 2012 thì thiếu máu được xác định khi hemoglobin dưới 13 g/dl ở nam và dưới 12g/dl ở nữ. Tỷ lệ thiếu máu liên quan tới bệnh thận mạn xấp xỉ 50% khi mức lọc cầu thận dưới 30 ml/ph và thường là thiếu máu đẳng sắc, hồng cầu bình thường đi kèm với BTM tiến triển [61], [89].

Thiếu máu trong BTM có nhiều cơ chế phối hợp (thiếu sắt, folate hay vitamin B12; chảy máu tiêu hóa, cường cận giáp nặng, viêm hệ thống, đời sống hồng cầu ngắn), tuy nhiên thiếu tổng hợp erythropoietin là cơ chế quan trọng và đặc hiệu nhất gây thiếu máu liên quan BTM.

1.1.3.2. Rối loạn lipid máu

Rối loạn lipid máu là biến chứng phổ biến của BTM và sự thay đổi chuyển hóa lipoprotein, liên quan tới sự suy giảm MLCT, do vậy bilan lipid phụ thuộc vào chức năng thận và mức độ protein niệu. Sự bất thường trong chuyển hóa lipoprotein gây ra do sự hoạt động không thích hợp của các men quan trọng và các con đường chuyển hóa phát triển trong giai đoạn sớm của suy giảm chức năng thận làm rối loạn lipid máu - là yếu tố gây xơ vữa động mạch [51].

1.1.3.3. Tăng huyết áp

Tăng huyết áp (THA) và BTM có liên quan mật thiết trong mối quan hệ nhân quả với nhau. Huyết áp thường tăng lên với sự suy giảm chức năng thận, và THA liên tục đẩy nhanh tiến triển của bệnh thận. Trong nghiên cứu CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) với 3939 bệnh nhân người lớn bị BTM tỷ lệ THA là 86,1% so với tỷ lệ 29% trong quần thể nói chung [71]. Dữ liệu từ chương trình Đánh giá sớm bệnh thận (Kidney Early Evaluation Program) cho thấy tỷ lệ THA tăng từ 79,1% ở BTM giai đoạn 1 lên 95,5% ở gian đoạn 4-5. Cơ chế của THA trong BTM phức tạp và nhiều

yếu tố, bao gồm nhiều cơ chế đan xen nhau: (1) sự giữ muối và nước, (2) sự tăng hoạt hệ Renin - Angiotensin - Aldosteron, (3) sự tăng hoạt hệ giao cảm, (4) suy chức năng nội mạc mạch máu [59], [62].

1.1.3.4. Biến chứng tim mạch

Các biến cố tim mạch tăng lên liên quan tới bệnh thận mạn giai đoạn cuối (End-Stage Renal Disease - ESRD) đã được xác định rõ, tỷ lệ tử vong do tim mạch ở các bệnh nhân lọc máu cao gấp 10 - 100 lần các cá nhân trong quần thể nói chung. Các biến cố tim mạch liên quan với BTM bao gồm các bệnh lý tim mạch do xơ vữa như bệnh động mạch vành, bệnh mạch máu ngoại biên, bệnh mạch máu não/ đột quỵ và các bệnh tim không do xơ vữa như phì đại thất trái, suy tim sung huyết và đột tử. Trong đó bệnh tim thiếu máu cục bộ là nguyên nhân chính của bệnh suất và tử suất của quần thể bệnh nhân bị BTM.

Ngoài các nguy cơ tim mạch truyền thống được xác định trong nghiên cứu Framingham như tăng huyết áp, tuổi, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá, béo phì, tiền sử gia đình,… xuất hiện phổ biến ở các bệnh nhân bị BTM thì ở các bệnh nhân này còn có các yếu tố nguy cơ tim mạch phi truyền thống khác đặc trưng cho hội chứng tăng ure máu như albumin niệu, suy chức năng nội mạch, stress oxy hóa, viêm, tăng homocystein máu, cường cận giáp, rối loạn chuyển hóa xương, suy dinh dưỡng,…[98].

1.1.3.5. Các vấn đề về dinh dưỡng

Khi BTM tiến triển qua các giai đoạn thì nhu cầu về dinh dưỡng thay đổi, sự chuyển hóa của muối, nước, protein, kali và phospho bị ảnh hưởng. Những sự thay đổi này dẫn tới việc tạo ra năng lượng không hiệu quả mặc dù có đủ cơ chất protein và carbohydrate. Khi biểu hiện nặng hơn, những thay đổi này trong vấn đề dinh dưỡng được gọi là hội chứng “suy dinh dưỡng do tăng ure máu” để phân biệt với suy dinh dưỡng do không nạp đủ cơ chất. Có đủ bằng chứng cho thấy BN có tình trạng dinh dưỡng xấu trước khi lọc máu

có thể làm tăng nguy cơ tử suất và bệnh suất một khi bắt đầu liệu trình thay thế thận. Duy trì tình trạng cân bằng nitơ trung tính là quan trọng để phòng ngừa các vấn đề về dinh dưỡng trong BTM.

1.1.3.6. Rối loạn khoáng xương và xương

Các biến chứng về khoáng xương do các biến đổi bệnh lý trong BTM sẽ được đề cập chi tiết trong phần sau của luận án.

1.2. RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG, LOẠN DƯỠNG XƯƠNG TRONG BỆNH THẬN MẠN

Rối loạn chuyển hóa khoáng và bệnh lý xương là các biến chứng phổ biến của BTM, và là nguyên nhân gây ra bệnh tật và giảm chất lượng cuộc sống. Có nhiều bằng chứng cho thấy những rối loạn chuyển hóa về khoáng và xương này liên quan tới sự gia tăng nguy cơ vôi hóa hệ tim mạch, tỷ lệ bệnh tật và tử vong. Cơ chế bên dưới của mối liên kết này vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn, có lẽ là do sự vôi hóa mạch máu dẫn đến những thay đổi cấu trúc và chức năng hệ tim mạch.

Hội đồng cải thiện kết cục toàn diện về bệnh thận (KDIGO) trong một hội thảo năm 2005 đã đưa ra thuật ngữ rối loạn khoáng xương - bệnh thận mạn (RLKX-BTM) để mô tả rộng hơn hội chứng lâm sàng bao gồm những bất thường khoáng xương, xương và tim mạch, hội chứng này là biến chứng của bệnh thận mạn. Thuật ngữ loạn dưỡng xương do thận để mô tả bệnh lý xương kết hợp với bệnh thận mạn [23].

1.2.1. Khái niệm rối loạn khoáng xương bệnh thận mạn

Rối loạn khoáng xương - bệnh thận mạn (RLKX-BTM) là tình trạng rối loạn toàn thân của chuyển hóa muối khoáng và xương do BTM biểu hiện bởi một hoặc nhiều yếu tố sau:(1) bất thường về chuyển hóa của canxi, phospho, PTH, hoặc vitamin D, (2) bất thường trong chu chuyển của xương, sự khoáng

hóa, thể tích, tăng trưởng chiều dài, hoặc sức mạnh, (3) sự vôi hóa mạch máu và những mô mềm khác ngoài xương [32], [105].

1.2.2. Loạn dưỡng xương do thận

1.2.2.1. Định nghĩa loạn dưỡng xương do thận

Loạn dưỡng xương do thận là một thuật ngữ truyền thống được sử dụng để mô tả những bất thường về hình thái xương phát triển trong bệnh thận mạn [91]. Hội đồng cải thiện kết cục toàn diện về bệnh thận đã đưa ra định nghĩa loạn dưỡng xương do thận [60]:

- Loạn dưỡng xương do thận là một tổn thương hình thái của xương trên những bệnh nhân bệnh thận mạn.

- Đo lường các thành phần của xương của rối loạn hệ thống khoáng xương - bệnh thận mạn có thể định lượng được bởi đo hình thái mô học từ sinh thiết xương.

1.2.2.2. Sinh bệnh học

Khi chức năng thận suy giảm, có một sự sụt giảm dần tính ổn định nội môi chất khoáng trong cơ thể, với sự thay đổi bất thường nồng độ của canxi và phospho ở trong huyết thanh và trong các mô, và sự thay đổi của các hormon trong tuần hoàn hệ thống. Những hormon này bao gồm hormon tuyến cận giáp (PTH), 25-hydroxyvitamin D(25(OH)D), 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D), và các chất chuyển hóa vitamin D khác, hormon tăng trưởng và yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23(FGF-23) [59].

Thận là vị trí chính để bài tiết phospho và 1-α-hydroxyl hóa vitamin D. Bệnh nhân bị BTM có sự gia tăng hiện tượng phospho niệu là kết quả của sự thiếu hụt nồng độ 1,25 dihydroxy-vitamin D, phản ánh sự suy giảm tổng hợp từ nhu mô thận [56]. Bắt đầu từ giai đoạn 3 của BTM, khả năng của thận bài tiết phospho bị suy giảm dẫn tới tăng nồng độ phospho máu. Cả hai quá trình

trên làm giảm nồng độ canxi và dẫn tới sự tăng tiết hormon tuyến cận giáp (cường cận giáp thứ phát). Hormon tuyến cận giáp có hiệu quả gây phospho niệu và nó cũng làm tăng nồng độ canxi bằng cách tăng tái hấp thu từ xương. Cường cận giáp thứ phát thường ảnh hưởng tới cấu trúc xương trước khi có sự thay đổi bất thường của nồng độ phospho được phát hiện [59], [89].

1.2.2.3. Phân loại loạn dưỡng xương do thận

Để đánh giá và chẩn đoán xác định loạn dưỡng xương do thận cần thiết phải sinh thiết xương. Để diễn giải kết quả sinh thiết xương trong đánh giá loạn dưỡng xương do thận có thể sử dụng ba thuật ngữ mô học trong hệ thống phân loại TMV: chu chuyển xương, khoáng hóa và thể tích.Với bất kỳ sự kết hợp một trong các mô tả đó có thể cho ra mẫu phân loại. Phân loại TMV cung cấp những mô tả thích hợp về lâm sàng của các bệnh về xương cơ bản được đánh giá trên mô bệnh học, giúp định nghĩa sinh lý bệnh và những hướng dẫn điều trị [91].

Bảng 1.4. Hệ thống phân loại TMV

Chu chuyển xương	Khoáng hóa	Thể tích
Thấp	Bình thường Bất thường	Thấp
Trung bình		Trung bình
Cao		Cao

Loạn dưỡng xương có 4 dạng kiểu hình bệnh lý có thể được chẩn đoán trong BTM: (1) viêm xương xơ nang (chu chuyển xương cao với cường cận giáp thứ phát), (2) nhuyễn xương (chu chuyển xương thấp với sự thiếu khoáng hóa, liên quan tới sự thiếu tổng hợp vitamin D), (3) rối loạn xương bất sản (chu chuyển xương thấp do ức chế quá mức tuyến cận giáp) và, (4) loạn dưỡng xương hỗn hợp (với các yếu tố của chu chuyển xương cao và chu chuyển xương thấp) [91].

Hình 1.1. Tổn thương dạng nang ở xương chày trong viêm xương xơ nang [50]

1.2.2.4. Chẩn đoán

Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán loạn dưỡng xương do thận là xác định các thể loại mô bệnh học dựa vào sinh thiết xương. Tuy nhiên, sinh thiết xương hiếm khi được thực hiện do không đủ các chuyên gia có thể diễn giải một cách đầy đủ kết quả sinh thiết ở hầu hết các trung tâm y khoa hàn lâm. Hầu hết việc chẩn đoán dựa vào các chất chỉ điểm sinh học trong huyết thanh và hình ảnh học chẩn đoán, chỉ một số bệnh nhân được thực hiện sinh thiết xương.

❖ **Các dấu ấn sinh học**

Các bất thường về sinh hóa phổ biến trong bệnh thận mạn và đây là các chỉ điểm đầu tiên để chẩn đoán và điều trị các rối loạn khoáng và xương do bệnh thận mạn. Các biến đổi về chuyển hóa canxi, phospho, PTH, vitamin D có thể bắt đầu từ giai đoạn 3 của BTM, tốc độ biến đổi và mức độ nặng thay đổi rất khác nhau giữa các bệnh nhân, để chẩn đoán được các rối loạn về khoáng xương trong BTM thì một trong các bất thường này phải hiện diện [60]. Việc theo dõi nồng độ các dấu ấn sinh học này trong huyết thanh rất quan trọng, theo khuyến cáo của KDIGO 2017 thì các bệnh nhân bị BTM giai đoạn G3 - G5D việc điều trị các rối loạn khoáng xương nên dựa vào đánh giá liên tục nồng độ canxi, phospho và PTH, phối hợp với nhau [62].

Bảng 1.5. Tần suất đề nghị theo dõi nồng độ các yếu tố khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn G3a -G5

	Giai đoạn BTM		
Chất theo dõi	**G3a - 3b**	**G4**	**G5**
Canxi và phospho	Mỗi 6 - 12 tháng	Mỗi 3 - 6 tháng	Mỗi 1 - 3 tháng
PTH	Dựa trên nồng độ PTH lúc ban đầu	Mỗi 6 - 12 tháng	Mỗi 3 - 6 tháng
Phosphatase kiềm		Mỗi 12 tháng	Mỗi 12 tháng
Canxidiol (25OH cholecalciferol)	Dựa trên nồng độ canxidiol lúc ban đầu	Dựa trên nồng độ canxidiol lúc ban đầu	Dựa trên nồng độ canxidiol lúc ban đầu
Ở những bệnh nhân BTM đang được điều trị rối loạn khoáng xương nên tăng tần suất theo dõi để phát hiện khuynh hướng biến đổi, các tác dụng phụ và hiệu quả điều trị.			

[62], [67].

Bảng 1.6. Khuyến cáo nồng độ các dấu ấn sinh học cần đạt được trong điều trị bệnh thận mạn

Dấu ấn sinh học	**Giai đoạn bệnh thận mạn**	**Giá trị**
Canxidiol	Tất cả các giai đoạn	30-50 ng/ml
Canxi	Tất cả các giai đoạn	8,4-9,5 mg/dl
Phospho	G3 - G4 G5	< 4,6 mg/dl < 5,5 mg/dl
PTH	G3 G4-5 G5D	35-70 pg/ml 70- 110 pg/ml 150-300 pg/ml (tránh < 100 và > 500)
Ca x P	Tất cả các giai đoạn	< 55 mg^2/ dl^2

[67]

Nồng độ PTH là lựa chọn không xâm nhập tốt nhất để đánh giá chu chuyển xương. Nồng độ PTH thấp và cao được xác định để chỉ định điều trị theo khuyến cáo của KDIGO [62], [67]. Thông số PTH để xác định nguy cơ mắc các thể loại của loạn dưỡng xương do thận như sau:

- PTH ≤ 100 pg/ml gợi ý mắc bệnh xương bất sản và giảm nguy cơ viêm xương xơ nang và/hoặc loạn dưỡng xương hỗn hợp.

- PTH > 450 gợi ý mắc viêm xương xơ nang và/hoặc loạn dưỡng xương hỗn hợp.

Theo các khuyến cáo của NKF K/DOQI 2003 thiếu 25OH D_3 (dạng vitamin D định lượng được phổ biến) được xác định khi nồng độ < 15 ng/ml, không đầy đủ khi từ 15- 30 ng/ml và bình thường khi > 30 ng/ml.

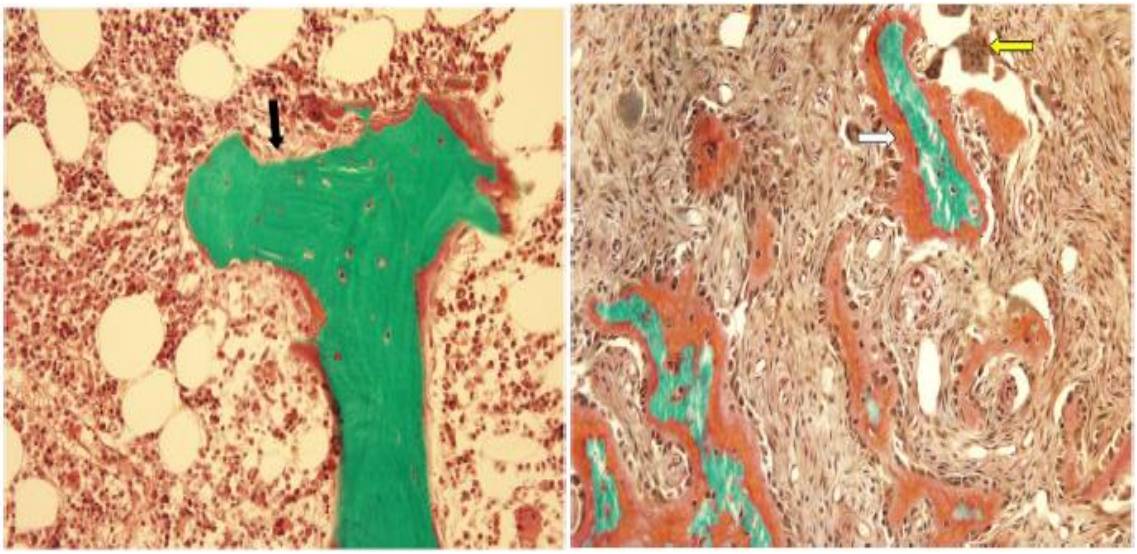
❖ **Hình ảnh học chẩn đoán**

- Chụp X quang xương: Việc chụp x quang xương không được thực hiện thường quy để tầm soát bệnh xương ở bệnh nhân BTMGĐC. Các dấu hiệu trên x quang, độ nhạy chẩn đoán thấp hơn PTH và không giúp phân loại bệnh xương. Chụp X quang có thể được tiến hành ở bệnh nhân đau xương không giải thích được hoặc bị gãy xương.

- Đo mật độ xương: Các bệnh nhân bị BTM, có MLCT <30ml/phút, có các yếu tố nguy cơ gãy xương thì việc đo mật độ xương bằng phương pháp đo độ hấp phụ tia X năng lượng kép (DXA) nên được sử dụng để đánh giá nguy cơ gãy xương [62].

❖ **Sinh thiết xương**

Sinh thiết xương là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán loạn dưỡng xương do thận và xác định phân loại. Có nhiều tranh cãi về chỉ định chính xác của sinh thiết xương. Tuy nhiên, các khuyến cáo mới nhất cho rằng nên sinh thiết xương ở những trường hợp nếu biết phân loại của loạn dưỡng xương có thể ảnh hưởng tới quyết định điều trị.

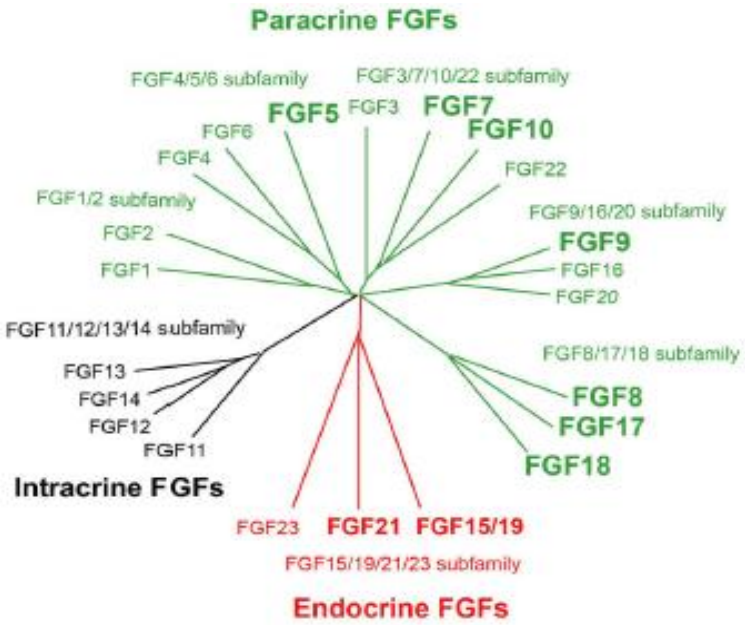


Hình 1.2. Sinh thiết xương (a) bệnh xương bất sản

(b) viêm xương xơ nang [97]

1.3. YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI FGF-23

Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi FGF được Armelin tìm thấy trong dịch chiết tuyến yên vào năm 1973 [47]. Năm 1974, Gospodarowicz công bố nghiên cứu tìm thấy FGF này trong dịch chiết não bò [29]. Các thành viên của họ các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi có các hoạt động sinh học đa dạng, bao gồm vai trò trong sự hình thành mạch, giảm thiểu, biệt hóa tế bào, phát triển, di chuyển tế bào và sửa chữa tổn thương mô. Họ này bao gồm 22 polypeptide được phân chia theo cơ chế hoạt động của chúng thành các phân nhóm nội bào và hormone (cận tiết và nội tiết). FGF-23 thuộc nhóm thứ hai (cùng với FGF-19 và -21) có các đặc tính giống như hormon được truyền bởi một đầu cuối COOH duy nhất tương tác với α-klotho, một đồng thụ thể bắt buộc cần thiết cho FGF-23 liên kết với các thụ thể FGF (FGFR). FGF-23 chủ yếu được sản xuất trong các tế bào xương và nguyên bào xương, nhưng nó cũng được biểu hiện với số lượng nhỏ trong các xoang tĩnh mạch của xương, nhân vùng bụng-bên đồi thị của não, tuyến ức và hạch bạch huyết [86], [93].

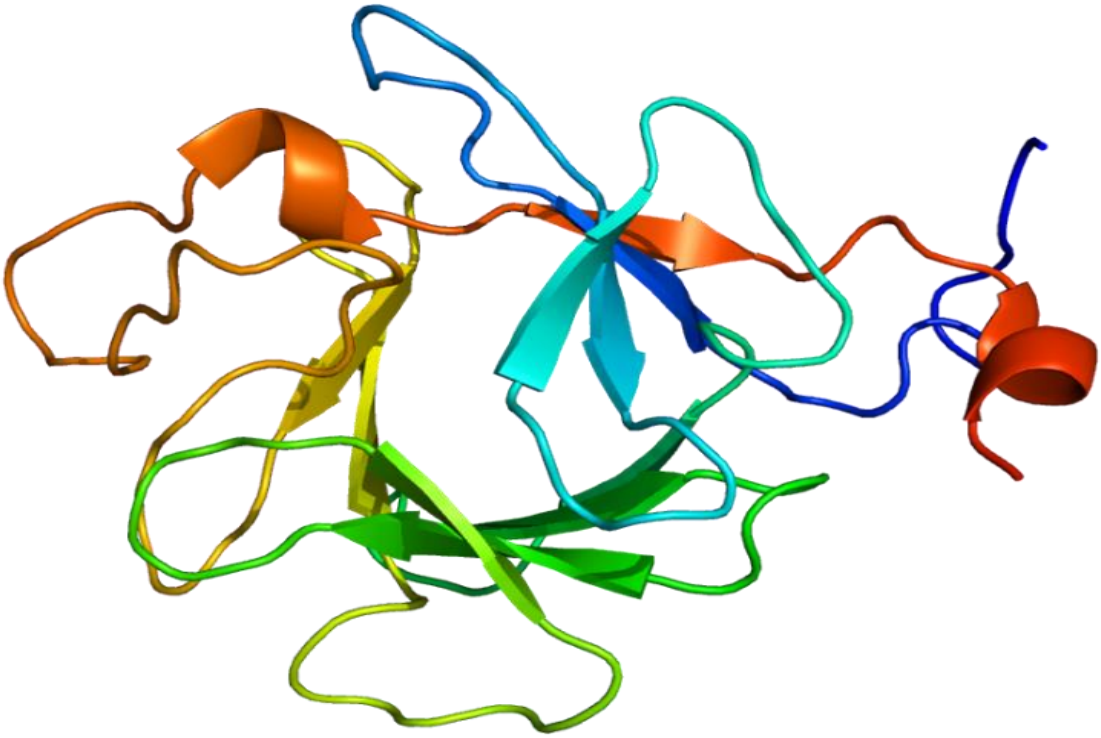


Hình 1.3. Phân loại các nhóm FGF [81]

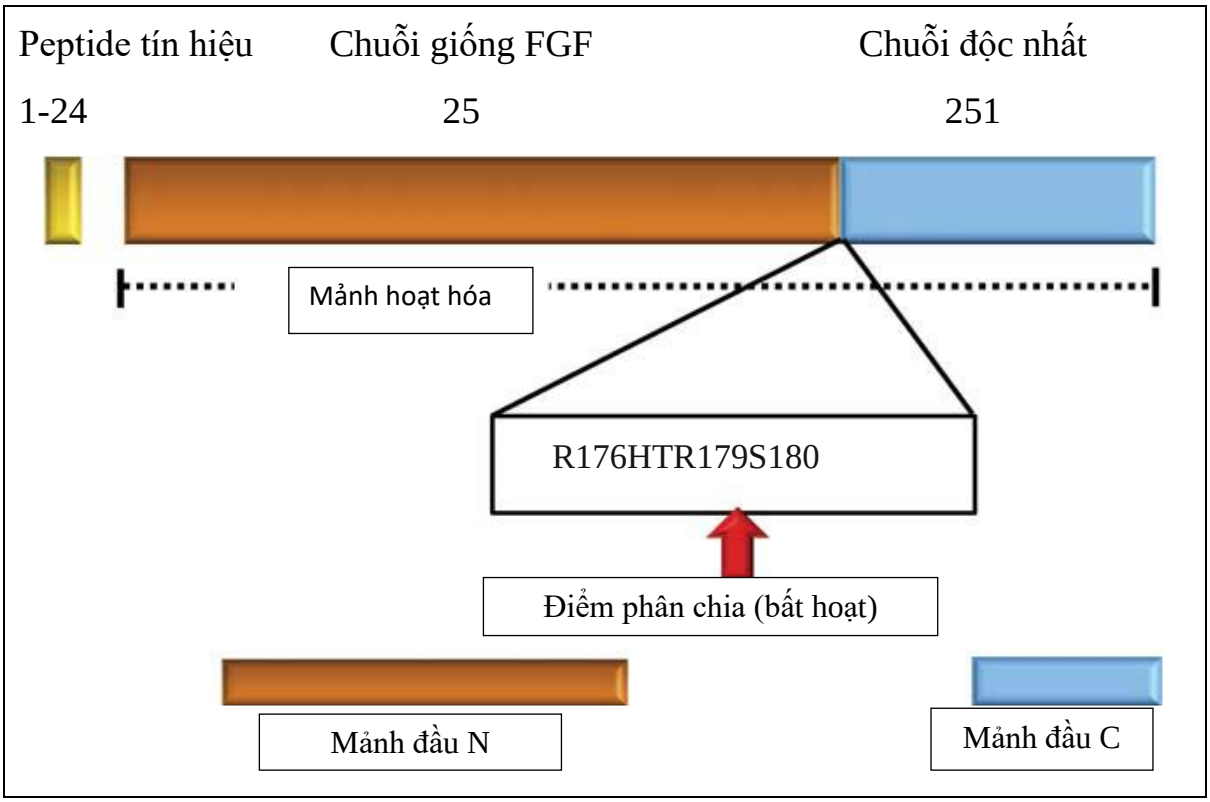
1.3.1. Cấu tạo và chức năng của FGF-23

1.3.1.1. Cấu tạo của FGF-23

FGF-23 là một hormon được xác định gần đây điều hòa sự chuyển hóa canxi và phospho. FGF-23 là một protein gồm 251 acid amin (trọng lượng phân tử 26 kDa) được tổng hợp và tiết ra bởi các tế bào xương và nguyên bào xương. FGF-23 được tạo ra bởi một peptide tín hiệu đầu amino (các acid amin1-24), một chuỗi giống FGF (các acid amin25-179), và một chuỗi kéo dài đầu carboxyl (các acid amin180-251), có duy nhất trong các thành viên của họ FGF [64], [66], [86]. Thời gian bán hủy của FGF-23 là 58 phút. Protein hoạt hóa sinh học nhân đôi chủ yếu ở vị trí hiệu chỉnh 176RXX179R bởi men giống Furin, men này làm bất hoạt đầu tận C và N của FGF-23 [73], [87], [117]. FGF-23 trong máu lưu hành dưới 3 dạng chính, bao gồm: dạng hoạt động nguyên vẹn (iFGF-23), dạng đầu tận C bất hoạt (cFGF-23) và mảnh đầu tận N (N- terminal fragement).



Hình 1.4. Cấu trúc lập thể của phân tử FGF-23 [64]



Hình 1.5. Cấu trúc phân tử của FGF-23 [64]

1.3.1.2. Chức năng sinh lý của FGF-23

Hoạt tính sinh học và vai trò sinh lý của FGF-23 trong quá trình chuyển hóa phospho và vitamin D trong cơ thể người gần đây đã được làm rõ. FGF-23 trực tiếp làm tăng phân suất bài tiết qua đường niệu của phospho (FePi) bằng cách giảm biểu hiện của chất đồng vận natri- P loại II (NaPi-II) và gián tiếp làm giảm hấp thụ phospho trong ruột bằng cách ức chế hoạt động của 25-hydroxy vitaminD-1α-hydroxylase (1α-hydroxylase). FGF-23 đã được tìm thấy làm giảm sự biểu hiện của cả NaPi-IIa và NaPi-IIc trên bề mặt đỉnh của tế bào biểu mô ống lượn gần của nhu mô thận. Ngoài ra, FGF-23 dường như làm suy yếu sự tổng hợp và đẩy nhanh sự thoái hóa của 1,25 (OH)2vitaminD [40].

1.3.2. Nồng độ FGF-23 huyết thanh

Một số nghiên cứu cắt ngang chứng minh rằng nồng độ FGF-23 trong BTM tăng cao so với người khỏe mạnh. Kết quả tương tự đã được quan sát trong các nghiên cứu đánh giá FGF-23 ở các đối tượng bệnh nhân trẻ em bị bệnh thận mạn. Mặc dù giai đoạn BTM chính xác khi FGF-23 tăng lên một cách có ý nghĩa đầu tiên khác nhau giữa các nghiên cứu, FGF-23 cao hơn liên quan với nồng độ phospho huyết tương cao hơn, phân suất bài tiết phospho cao, mức lọc cầu thận ước tính thấp, và nồng độ 1,25-dihydroxyvitamin D thấp. Yếu tố cuối cùng gợi ý bị ức chế bởi FGF-23 là giảm nồng độ 1,25-dihydroxyvitamin D ở bệnh thận mạn tiến triển. Điều này đã được khẳng định trong các nghiên cứu trên động vật thông qua việc sử dụng kháng thể trung hòa FGF-23 có thể phục hồi nồng độ 1,25-dihydroxyvitamin D hoàn toàn nhưng không thay đổi mức độ của bệnh thận (và mặc dù giảm PTH) [78].

- ***Các bệnh lý khác có thể làm tăng nồng độ FGF-23***

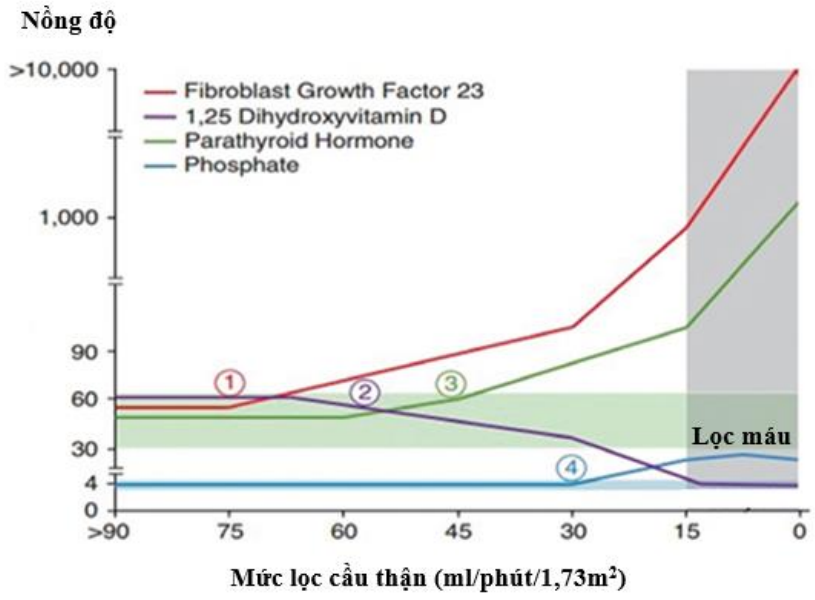
+ Nhuyễn xương do khối u (Tumor Induced Osteomalasia – TIO)

+ Hội chứng Fanconi

+ Nhiễm trùng nặng, nhiễm khuẩn huyết

+ Sốc tim

+ Bệnh nhân bỏng



Hình 1.6. Sự thay đổi nồng độ FGF-23, PTH, phospho và 1,25 Dihydroxyvitamin D theo mức lọc cầu thận [48]

Qua phân tích nghiên cứu CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) với 3879 người tham gia gồm các bệnh nhân BTM giai đoạn 2 đến 4 [36], [71]. Nồng độ FGF-23 tăng ở một số bệnh nhân BTM giai đoạn 2 và hầu hết bệnh nhân BTM giai đoạn 3-4, và tăng nồng độ FGF-23 phổ biến hơn tăng PTH hay tăng phospho huyết tương ở tất cả các mức của MLCT ước tính [99]. Mặc dù tỷ lệ tăng nồng độ FGF-23 cao hơn so với PTH hoặc phospho trong khi mức lọc cầu thận còn bảo tồn gợi ý nồng độ FGF-23 gia tăng diễn ra "sớm hơn".

Ở các bệnh nhân BTM giai đoạn 5 đang lọc máu chu kỳ, FGF-23 tăng lên theo thời gian và thường đạt ngưỡng trên 1000 lần nồng độ bình thường. Mặc dù một số các nghiên cứu cho thấy các mảnh đầu tận C bất hoạt của FGF-23 tích lũy trong BTM giai đoạn cuối, và các báo cáo khác cho thấy hầu như toàn bộ FGF-23 lưu thông là nguyên vẹn về mặt sinh học, các phân tích

sử dụng các xét nghiệm FGF-23 nguyên vẹn đã khẳng định được nồng độ tăng lên rõ rệt. Điều này có thể là do sự kết hợp giữa tăng sản xuất FGF-23 ở xương và sự giảm thoái giáng 1,25-dihydroxyvitamin D, như vậy quá trình lọc máu dường như không có ý nghĩa đóng góp vào việc làm giảm nồng độ FGF-23 lưu thông trong máu. Thật vậy, các cơ chế của FGF-23 được loại bỏ ra khỏi tuần hoàn như thế nào, và ở đâu và làm thế nào nó bị thoái hóa vẫn chưa được biết một cách rõ ràng [66], [100], [102], [107].

1.3.3. Sự điều hòa của FGF-23

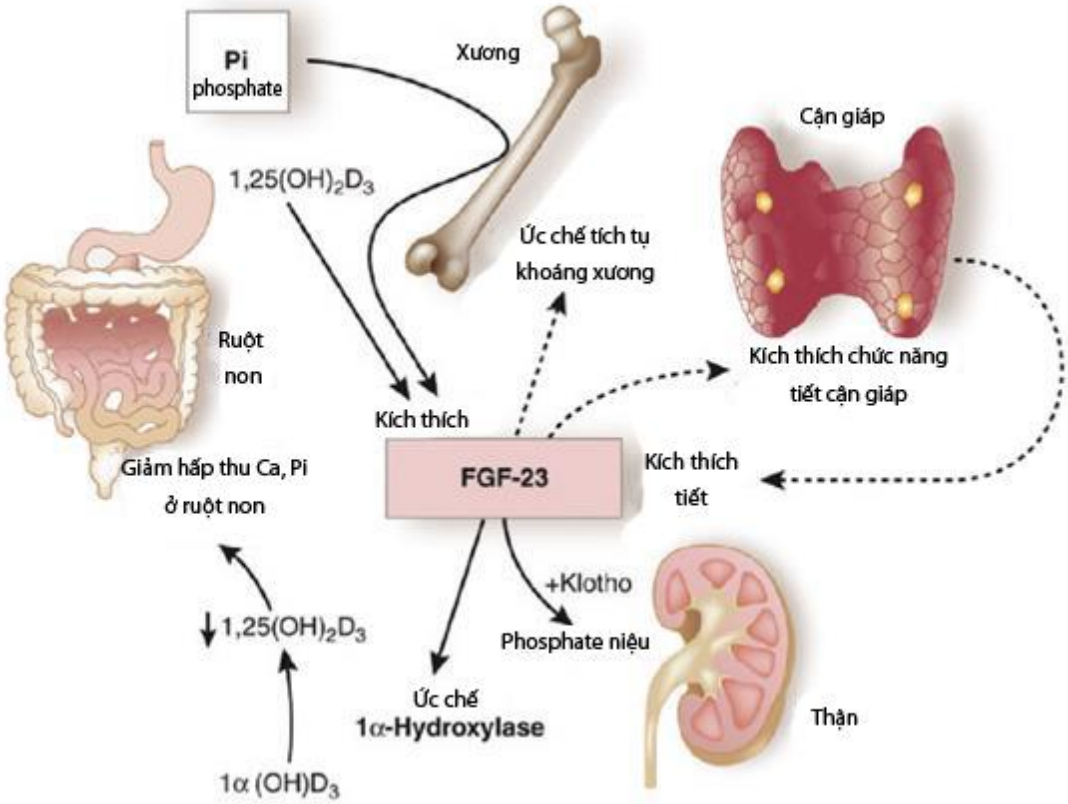
1.3.3.1. Sự điều hòa FGF-23 ở người khỏe mạnh

- Vai trò của phospho huyết tương và chế độ ăn

Những người khỏe mạnh có thể duy trì phospho huyết tương của họ trong một phạm vi tương đối hẹp bất kể chế độ ăn kiêng phospho, một phần, bởi vì mức FGF-23 tăng và giảm song song với lượng phospho trong thức ăn. Nồng độ FGF-23 tăng cao đáp ứng với lượng phospho hấp thụ cao gây ra phân suất bài tiết phospho nước tiểu lớn hơn, và bằng cách hạ thấp 1,25-dihydroxyvitamin D, làm giảm hấp thụ phospho trong ruột. Khi phospho hấp thụ thấp, nồng độ FGF-23 giảm, dẫn đến tăng tái hấp thu phospho ở thận, và tăng hiệu quả hấp thụ phospho trong ruột, do tăng 1,25-dihydroxyvitamin D. Với chức năng thận bình thường, FGF23 tăng tiết để đáp ứng với tải lượng phospho, ức chế hoạt động 1α-hydroxylase. Đổi lại, giảm nồng độ 1,25Vitamin D kích hoạt chức năng tuyến cận giáp. FGF-23 điều chỉnh bài tiết phospho qua thận, giúp nồng độ phosphor trở về bình thường. Khi nồng độ phospho giảm thì nó lại ức chế chức năng tuyến cận giáp, ức chế hoạt động 1α-hydroxylase như là chất đối kháng để điều chỉnh làm tăng nồng độ phospho về lại bình thường [75].

Mặc dù giả định rằng nồng độ cao phospho huyết tương kích thích tiết FGF-23 trực tiếp, những bằng chứng xác nhận rõ ràng vẫn còn thiếu. Thật vậy, những thay đổi trong phospho huyết tương không dự đoán được sự thay

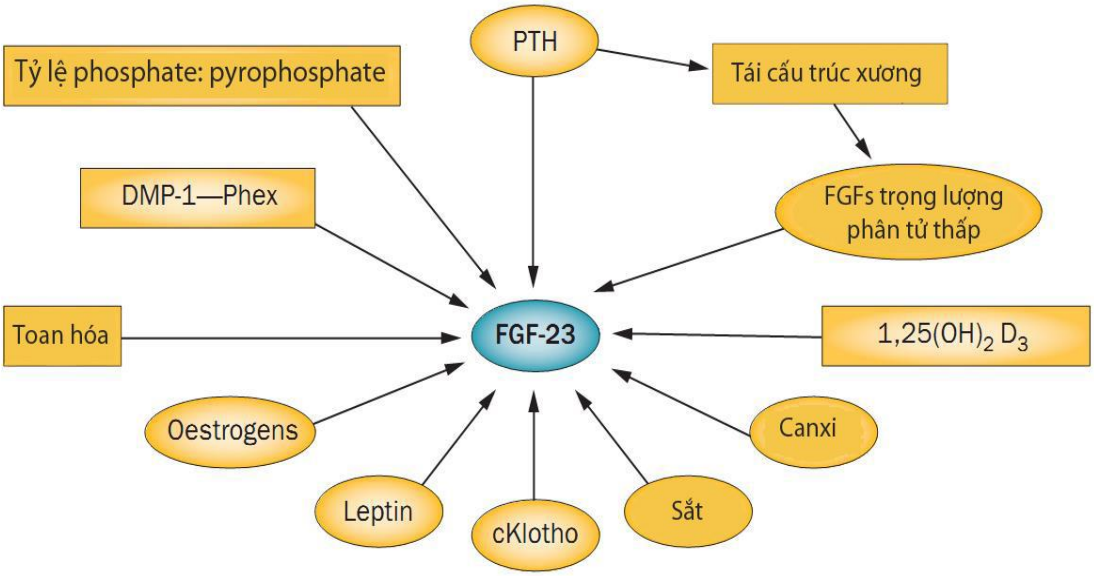
đổi FGF-23 trong các nghiên cứu tăng hàm lượng phospho ăn vào, và khi phospho huyết tương được làm tăng lên không thông qua chế độ ăn đã không làm thay đổi nồng độ FGF-23. Hơn nữa, các nguyên bào xương được nuôi cấy tăng biểu hiện của FGF-23 đáp ứng với 1,25-dihydroxyvitamin D và PTH chứ không phải phospho. Như vậy, một câu hỏi quan trọng vẫn chưa được trả lời: chính xác FGF-23 thực sự được điều hòa như thế nào? Nếu chủ yếu do cân bằng phospho thì làm cách nào nếu không phải qua sự thay đổi nồng độ phospho huyết tương? Quan trọng cần lưu ý các nghiên cứu tăng hàm lượng phospho trong thức ăn cho thấy đáp ứng của FGF-23 đối với phospho trong chế độ ăn là chậm (hàng giờ/ngày), so với độ nhạy cảm PTH để trong thay đổi cân bằng canxi (vài phút). Giải mã cơ sở sinh lý và tế bào của sự khác biệt này có thể làm sáng tỏ cơ chế điều hòa cân bằng phospho.



Sơ đồ 1.1. Tác động đến tuyến cận giáp trong quá trình tạo nên sự hấp thu canxi, sự hấp thu và bài tiết phospho ở thận, khả năng hấp thu canxi ở ruột [69]

- ***Vai trò của vitamin D***

Trong một vòng phản hồi (feedback) nội tiết âm tính điển hình, 1,25-dihydroxyvitamin D kích thích tiết FGF-23, và FGF-23 làm giảm nồng độ 1,25-dihydroxyvitamin D. Sự điều hòa phiên mã của FGF-23 được kiểm soát bởi một yếu tố đáp ứng vitamin D trong yếu tố thúc đẩy FGF-23, một số hoạt động vitamin D là thiết yếu cho việc sản xuất FGF-23. Điều này được chứng minh khi thực nghiệm trên mô hình chuột bị loại bỏ thụ thể vitamin D thì không tìm thấy FGF-23, thậm chí sau khi bổ sung phospho và trên chuột bị loại bỏ men 1 α hydroxylase. Những kết quả khác cho thấy nồng độ FGF-23 không thể phát hiện được khi loại bỏ 1-α hydroxylase bắt chéo với việc loại bỏ thụ thể klotho. Mặc dù hình ảnh sinh hóa trong các đột biến kép đôi khi bị che khuất bởi tình trạng hạ phospho và hạ canxi máu, có thể làm giảm FGF-23, nhưng những thay đổi có thể sẽ không giải thích đầy đủ hiểu biết về FGF-23 được phát hiện trong các mô hình này. [41],[53], [68], [90] [99].

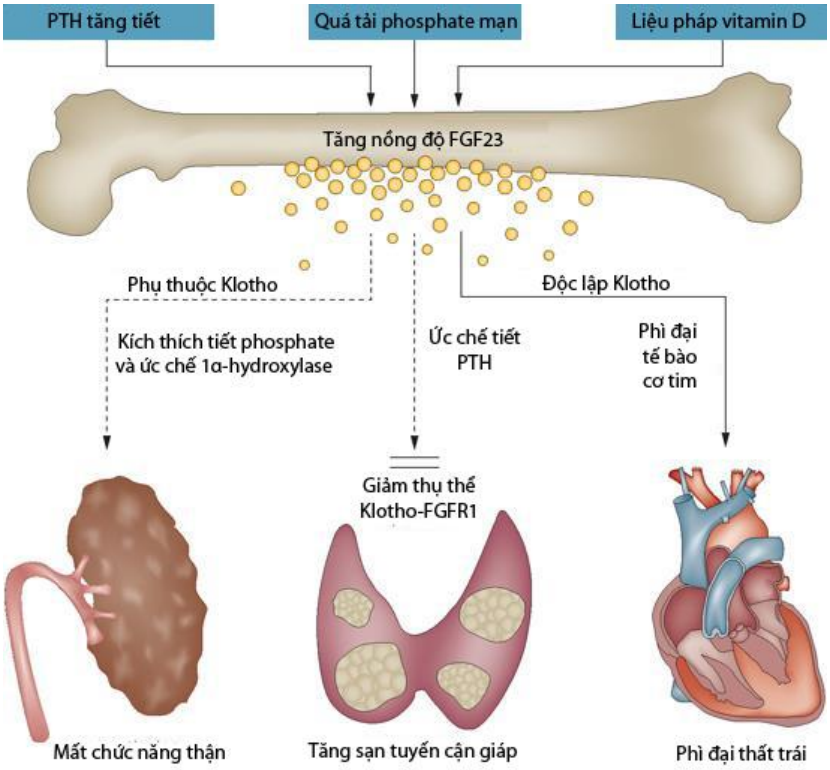


Hình 1.7. Yếu tố điều hòa FGF-23 [80]

Yếu tố điều hòa FGF-23 tạo ra từ tủy xương, điều hòa qua các FGFr ở trong xương. Sự thay đổi của nồng độ FGF-23 trong máu có liên quan đến các chất như Pi, Ca,1,25(OH$_2$)D$_3$, PTH.

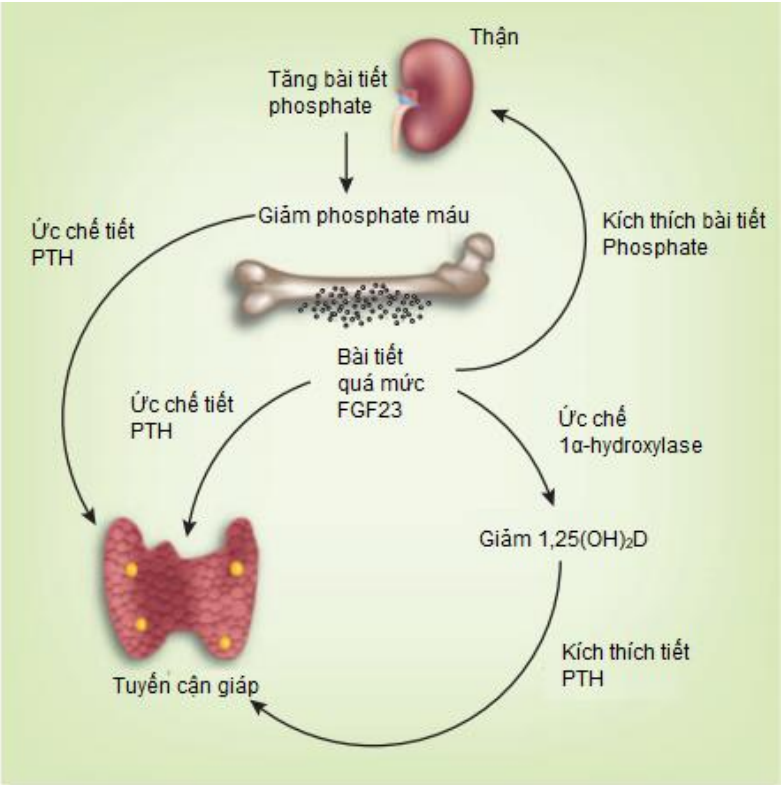
- ***Vai trò của PTH***

FGF-23 và PTH cũng có một vòng phản hồi nội tiết âm tính. FGF-23 ức chế sự tiết PTH thông qua con đường phụ thuộc FGFR-klotho, và PTH kích thích FGF-23 cả trực tiếp và gián tiếp thông qua sự tăng PTH qua trung gian 1,25-Dihydroxyvitamin D. Dữ liệu thực nghiệm trên người đã chứng minh tác động trực tiếp của PTH: sự biểu hiện của FGF-23 tăng trong một nguyên bào xương để đáp ứng với PTH (Mặc dù không phải trong tất cả các nghiên cứu), sự biểu hiện của một thụ thể PTH hoạt tính trong tế bào xương làm tăng sản xuất FGF-23, việc không cắt tuyến cận giáp phục hồi nồng độ FGF-23 trong một mô hình adenine của bệnh thận mạn (BTM) độc lập với 1,25-dihydroxyvitamin D và canxi, và ở bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ tiêm tĩnh mạch PTH, FGF-23 tăng trong bối cảnh không tăng 1,25-dihydroxyvitamin D.



Sơ đồ 1.2. Tác động của FGF-23 theo con đường phụ thuộc hay độc lập với Klotho [43]

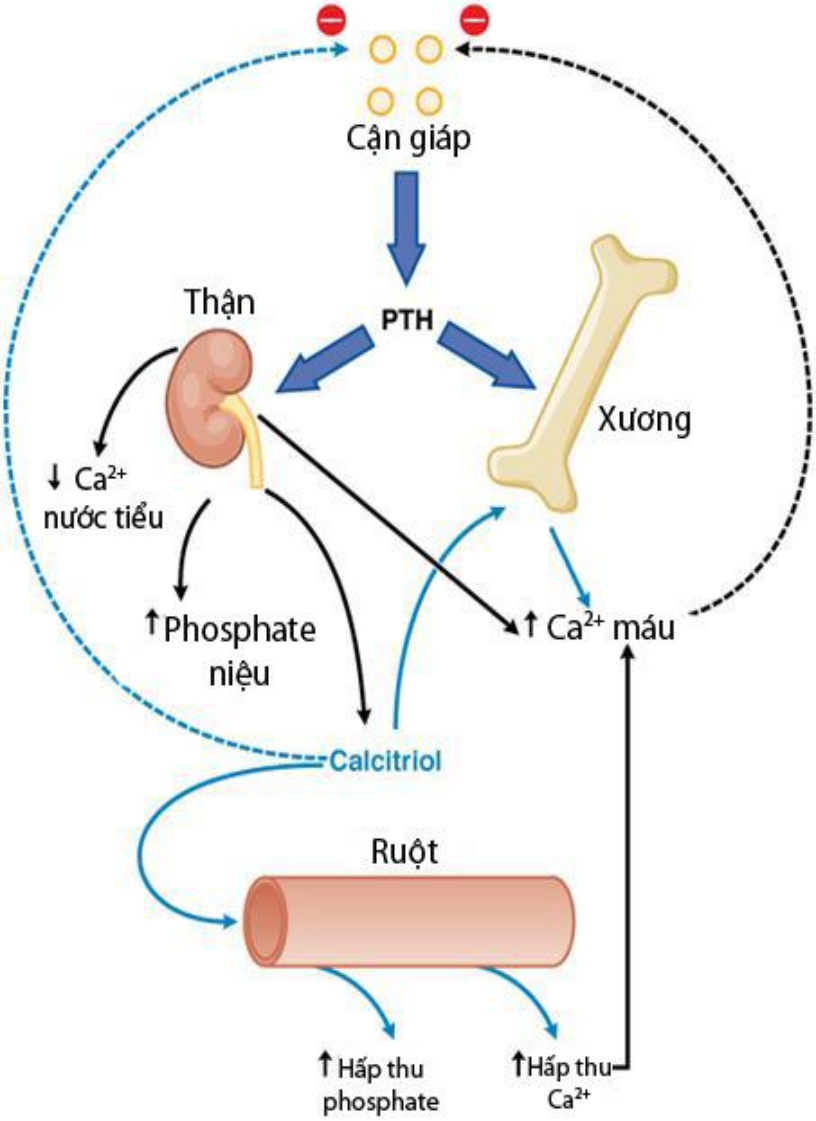
Mặc dù các kết quả từ mô hình là thuyết phục, phân tích sinh hóa bệnh nhân với suy tuyến cận giáp nguyên phát và phản ứng của nó đối với liệu pháp cho thấy sự phức tạp của sinh lý học tổng hợp. Trong trường hợp không có PTH, nồng độ FGF-23 tăng cao hơn là bị ức chế mạnh, đúng như mong đợi PTH là cần thiết trong việc tiết FGF-23 ở người. Tuy nhiên, tăng phospho máu liên tục ở bệnh nhân suy tuyến cận giáp không được điều trị gợi ý nồng độ FGF-23 thấp một cách không hiệu quả hoặc không phù hợp, có thể do thiếu PTH hoặc 1,25-dihydroxyvitamin D và canxi huyết tương ở mức thấp gây ra.Thật vậy, sau khi điều trị bằng calcitriol, FGF-23 tăng lên và, mặc dù xu hướng vitamin D làm tăng hấp thụ phospho trong ruột, phospho huyết tương giảm nhanh, hướng tới bình thường, mặc dù không đầy đủ. Điều này nhấn mạnh rằng những thay đổi trong biểu hiện của FGF-23 có thể xảy ra khi không có PTH, và FGF-23 có thể gây phospho niệu dù không có PTH, nhưng cả FGF-23 và PTH đều cần đến để duy trì mức phospho huyết thanh bình thường [114].



Sơ đồ 1.3. Tương tác giữa PTH và FGF-23 khi nồng độ phospho máu giảm [42]

- ***Vai trò của canxi***

Mặc dù ít được đánh giá hơn các yếu tố điều hòa khác, nồng độ Canxi huyết tương cao cũng kích thích tiết FGF-23. Trên mô hình thực nghiệm, khi loài chuột hoang dã được cho ăn lượng canxi cao dẫn đến tăng nồng độ canxi huyết tương và nồng độ FGF-23 máu cũng tăng. PTH và nồng độ 1,25-dihydroxyvitamin D không được báo cáo nhưng chắc chắn giảm vì tăng canxi máu. Điều này hỗ trợ một hiệu quả trực tiếp của canxi khi mà các yếu tố kích thích chính FGF-23 giảm hoặc không thay đổi [99].



Sơ đồ 1.4. Cân bằng nội môi của canxi trong cơ thể

(Nguồn https://anromfisiologiablog.home.blog/2019/04/28/capitulo-26/)

Thụ thể và tín hiệu của FGF-23

Thụ thể gắn kết tác động của FGF-23 là FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c, và FGFR4 tại mô đích chủ yếu được phát hiện tại tế bào ống thận (ống lượn gần và ống lượn xa) [94]. Tín hiệu (signaling) của FGF-23 là αKlotho type 1 hiển thị trên màng tế bào, trực tiếp kết nối với FGF-23 thành phức hợp Klotho-FGF-23 sự gắn kết này bền bỉ hơn sự gắn kết nếu chỉ đơn độc FGFR và Klotho.

Klotho là một protein xuyên màng, có trọng lượng phân tử 130kDa, gồm 10 acid amin, phức hợp Klotho-FGF-23 tạo nên sự đồng vận trong quá trình chuyển hóa hấp thu khoáng xương như phospho, canxi, và tân tạo 1,25$(OH)_2$ D (calcitriol) ở ống thận [41], [43], [64], [72], [110].

Tương tác giữa FGF-23 và Klotho

Klotho là một β-glucuronidase xuyên màng có trong lượng 130 kDa kích thích quá trình thủy phân steroid β-glucuronid, và nó đã được phát hiện bởi Kuro-o và cộng sự vào năm 1997. Gen Klotho được biểu hiện ở một số cơ quan hạn chế, chủ yếu ở thận, và đột biến gây ra nhiều rối loạn liên quan đến lão hóa ở hầu hết các cơ quan và mô. Klotho cần thiết cho FGF-23 để kích hoạt các thụ thể FGF (FGFRs) và các phân tử tín hiệu bên dưới, bao gồm chất nền FGFR-2α và protein kinase kích hoạt mitogen, như các kinase điều hòa tín hiệu ngoại bào. Bởi vì một phức hợp Klotho/FGFR gắn với FGF-23 có ái lực cao hơn FGFR hoặc Klotho một mình, FGF-23 thể hiện hiệu quả sinh học của nó thông qua việc kích hoạt FGFRs theo cách thức phụ thuộc Klotho. [64], [72], [110].

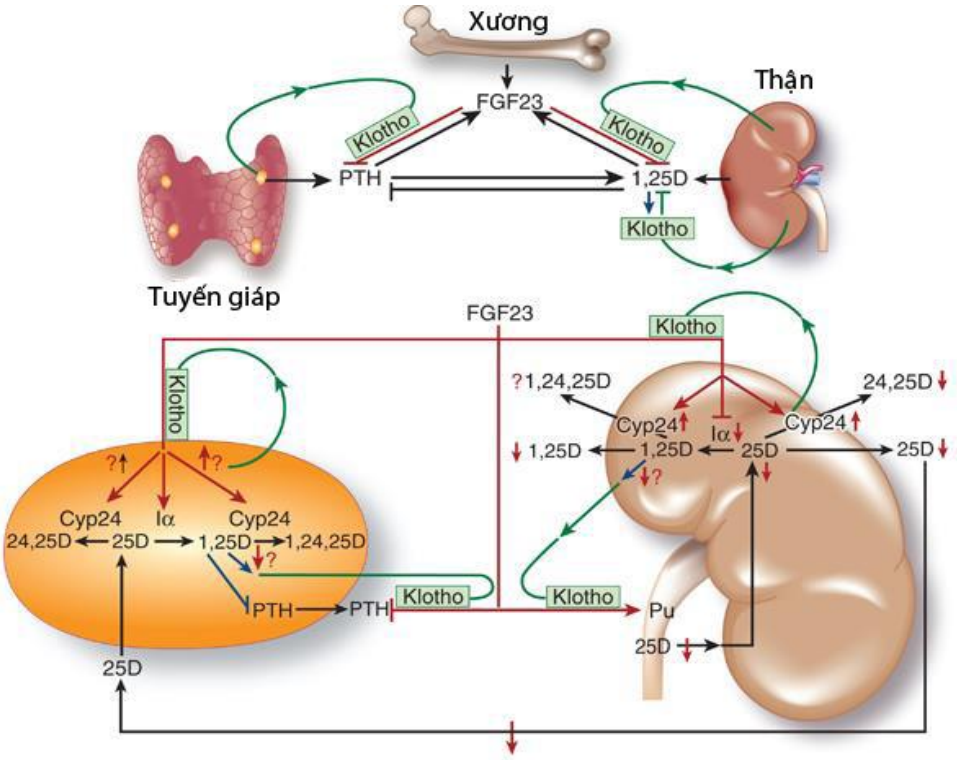
Vai trò tiềm ẩn của chất tan Klotho trong việc truyền tín hiệu FGF-23 trong cơ thể vẫn còn chưa biết vào thời điểm này. Như trong thử nghiệm invitro đã chỉ ra rằng ái lực của FGFR1 đối với Klotho ectodomain thấp hơn

gấp 10 lần mức độ ái lực của chúng đối với Klotho xuyên màng đầy đủ chiều dài. Như vậy, việc kích hoạt FGFRs đòi hỏi không chỉ sự hiện diện của FGF-23 lưu hành như là phối tử, mà còn cần sự có mặt của Klotho như là một yếu tố thúc đẩy đặc hiệu mà ái lực của nó chỉ ra tính chọn lọc đối với mô đích của nó. Klotho chủ yếu biểu hiện ở thận, trong khi FGF-23 được biểu hiện bởi các tế bào xương, và trục thận-xương chức năng này có mối liên quan mang tính sinh lý và bệnh lý.

1.3.3.2. Sự điều hòa FGF-23 trong bệnh thận mạn

Một trong những khía cạnh có tầm quan trọng chưa được hiểu biết rõ về sinh lý học của FGF-23 là điều gì làm tăng cao nồng độ FGF-23 trong giai đoạn sớm BTM. Có giả thuyết cho rằng FGF-23 tăng như một đáp ứng bù trừ thích hợp với việc giữ phospho do tổn thương chức năng bài tiết của thận hoặc do giảm biểu hiện klotho tại thận gây ra sự đề kháng FGF-23. Tuy nhiên, nồng độ FGF-23 thường tăng lên trong giai đoạn sớm của BTM, các nghiên cứu kinh điển về cân bằng vẫn chưa tìm thấy bằng chứng về cân bằng phospho dương tính, thậm chí là ở BTM giai đoạn 5 [19], [99], [103]. Hơn nữa, trong 287 người tham gia nghiên cứu CRIC với mức lọc cầu thận ước tính 60 - 79 ml/phút/1,73m^2 diện tích da, nồng độ cFGF-23 trung vị đã tăng lên và nồng độ phospho huyết tương thực tế thấp hơn những người có MLCT ước tính cao hơn [78]. Sự giảm nhẹ nhưng có ý nghĩa thống kê này của phospho huyết tương kèm theo sự gia tăng phân suất bài niệu của phospho, gợi ý mức độ nhẹ của sự đào thải phospho qua trung gian FGF-23. Sự mất phospho tương tự được quan sát thấy ở những bệnh nhân trẻ tuổi có BTM giai đoạn 1 do bệnh thận đa nang nhiễm sắc thể trội, những bệnh nhân này có nồng độ FGF-23 cao và nồng độ phospho thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng khỏe mạnh [111]. Sự mất phospho không tương thích với sự

giữ phospho, và, sự biểu hiện klotho bị giảm làm ảnh hưởng tới quá trình bài tiết phospho, sự không tăng lên dù là nhỏ của phospho huyết tương trong giai đoạn sớm của BTM cũng chống lại sự thiếu hụt klotho nguyên phát. Tóm lại, trên mô hình BTM tiến triển ở động vật, nồng độ FGF-23 tăng lên đáng kể xuất hiện trước khi có giảm biểu hiện của klotho một cách có ý nghĩa [36], [43], [69], [110].



Hình 1.8. Cơ chế điều hòa khi Klotho giảm ở thận và tuyến cận giáp làm suy giảm hoạt hóa của FGF-23 [31].

Những dữ liệu này cho thấy trong giai đoạn sớm BTM tình trạng tăng lên của nồng độ FGF-23 nguyên phát làm giảm nồng độ phospho huyết tương và sự biểu hiện của Klotho. Sự giảm biểu hiện của klotho có thể là do sự giảm 1,25-dihydroxyvitamin D (yếu tố kích thích biểu hiện Klotho) qua trung gian FGF-23. Một giả thuyết có vẻ hợp lý để giải thích sự tăng lên của FGF-23 nguyên phát trong BTM giai đoạn sớm là sự khiếm khuyết của xương vì lý do nào đó kích thích bài tiết FGF-23 một cách trực tiếp. [43], [88], [90].

Sự giảm thoái giáng của FGF-23 trong các tế bào xương kèm theo hiện tượng tăng tiết sau đó của nó cũng có thể đóng góp vào sự tăng nồng độ lưu thông trong tuần hoàn ở bệnh nhân BTM. Quan trọng là phải nhấn mạnh thậm chí giảm biểu hiện klotho không gây ra sự gia tăng ban đầu của FGF-23 trong BTM, sự suy giảm một cách tiến triển sự biểu hiện của klotho rõ ràng có một vai trò quan trọng trong BTM. Trong tuyến cận giáp, sự giảm biểu hiện klotho kèm theo sự giảm biểu hiện của FGFR gây ra sự đề kháng với sự ức chế bởi FGF-23, đóng góp vào sự đồng xuất hiện của sự gia tăng thứ phát FGF-23 và PTH trong BTM. Hơn nữa, sự thiếu hụt klotho kéo theo sinh bệnh học của hiện tượng vôi hóa mạch máu, là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với tử vong trong bệnh thận mạn [78].

1.4. MỐI LIÊN QUAN CỦA FGF-23 VỚI RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG VÀ CÁC HẬU QUẢ KHÁC Ở BỆNH THẬN MẠN

1.4.1. FGF-23 ức chế sự khoáng hóa xương

FGF-23 là một chất ức chế sự khoáng hóa, nhưng nó hoạt động một cách trực tiếp hay gián tiếp vẫn chưa được biết đến. Wang và cộng sự đã chỉ ra rằng sự biểu hiện của FGF-23 trên tế bào sọ chuột trong phòng thí nghiệm ức chế sự khoáng hóa xương độc lập với tác động hệ thống của nó lên cân bằng nội môi phospho [45]. Nhóm nghiên cứu Yuchen - Guo đã chứng minh rằng điều trị FGF-23 trên các mảnh nuôi cấy nguyên bào xương nắp sọ chuột nguyên phát hoặc từ các nguyên bào xương MC3T3-E1 dẫn tới ức chế sự khoáng hóa, do vậy chứng tỏ được tác động độc lập trên sự khoáng hóa của các yếu tố tuần hoàn [30], [116].

Nhóm của Yuchen - Guo cũng đã chứng minh những con chuột thiếu chức năng FGF-23 gây ra rối loạn sinh hóa bao gồm tăng phospho máu, tăng canxi máu, nồng độ 1,25$(OH)_2$D cao và giảm nồng độ PTH huyết thanh. Mặc dù có sự xuất hiện của các ion khoáng cao trong huyết thanh, những con

chuột thiếu FGF-23 xuất hiện các khiếm khuyết trong khoáng hóa xương (nhuyễn xương). Lý do dẫn tới sự khoáng hóa xương giảm mặc dù có nồng độ canxi và phospho huyết tương cao vẫn chưa được biết rõ [116].

1.4.2. FGF-23 và bệnh lý xương trong bệnh thận mạn

Nồng độ FGF-23 tăng lên dần dần trong quá trình suy giảm chức năng thận. Một vài nghiên cứu độc lập đã chứng minh nồng độ FGF-23 bắt đầu tăng lên sớm trong quá trình suy giảm chức năng thận. Sự biểu hiện của FGF-23 tăng lên trong tế bào xương, điều này là một lý giải tốt, giải thích cho việc nồng độ 1,25$(OH)_2$D bắt đầu giảm và nồng độ PTH bắt đầu tăng lên dần dần trong giai đoạn sớm của BTM. FGF-23 làm giảm PTH huyết thanh và nồng độ mRNA PTH tuyến cận giáp trong cơ thể trong các thí nghiệm ngắn hạn. Các thí nghiệm cho thấy FGF-23 đã ức chế cả sự tiết PTH và biểu hiện gen PTH một cách trực tiếp, bởi vì Klotho có mặt trên các tế bào tuyến cận giáp cùng với FGFr [46], [64].

Bệnh nhân bị bệnh thận mạn giai đoạn 4 - 5 và bệnh nhân lọc máu thường tăng phospho máu do suy giảm chức năng bài tiết của thận. Sự suy giảm bài tiết phospho ở thận là kết quả của sự giảm số lượng các nephron nguyên vẹn. Ngoài suy giảm chức năng thận, sự gia tăng nồng độ FGF-23 góp phần làm giảm nồng độ 1,25 $(OH)_2$D, huyết thanh trong BTM và sự tăng tiết PTH sau đó để duy trì nồng độ canxi bình thường trong huyết thanh, nhưng nó cũng gây ra chu chuyển xương cao. Sự tăng tạo ra của FGF-23 từ xương có thể không phải là nguyên nhân gây ra tăng nồng độ sớm FGF-23 trong BTM, nhưng dường như đóng góp sự gia tăng nồng độ FGF-23 ở giai đoạn cuối của BTM. Sự gia tăng FGF-23 và PTH trùng với sự gia tăng phân suất đào thải phospho mà có khả năng ngăn ngừa sự khởi phát sớm của chứng tăng phospho máu trong chứng chu chuyển xương cao và giảm dần chức năng thận.

Cơ chế chính xác của sự tiết FGF-23 được kích thích đáp ứng với việc dung nạp phospho vẫn chưa rõ ràng. Các nghiên cứu ở các cá thể khỏe mạnh cho thấy rằng với một vài ngày chế độ ăn giàu phospho hoặc phospho thấp lần lượt làm tăng hoặc giảm mức FGF-23,tuy nhiên, nồng độ FGF-23 không biến đổi ngay với việc tăng nạp phospho trong thực phẩm hoặc tiêm phospho tĩnh mạch. Mặc dù lọc máu làm giảm có ý nghĩa nồng độ phospho huyết tương, quá trình lọc máu không làm giảm nồng độ FGF-23, và sự gia tăng nồng độ FGF-23 kéo dài từ vài tuần tới vài tháng ngay cả ở những bệnh nhân đã được ghép thận. cùng với những dữ liệu này cho thấy tiết FGF-23 là được điều chỉnh bởi sự gia tăng phospho mạn tính chứ không phải cấp thời [79].

Tình trạng phospho máu bình thường được duy trì bởi FGF-23 và PTH trước khi bệnh nhân đến giai đoạn cuối của bệnh thận. Tuy nhiên, biểu hiện của Klotho ở thận giảm trong suốt quá trình tiến triển của BTM, dẫn đến giảm khả năng bài tiết phospho niệu của thận, cuối cùng sẽ vượt quá hiệu quả bù trừ của các hormon phosphouria này. Các quá trình này làm tăng nồng độ phospho huyết tương, giảm mức độ 1,25 $(OH)_2D$ và kích thích sự tiết PTH. Do đó, các bệnh nhân bị BTMGĐC thường bị tăng phospho máu, giảm nồng độ 1,25- $(OH)_2D$ và cường cận giáp thứ phát. Nồng độ FGF-23 sẽ tăng rõ rệt và thường đạt 100-1000 lần so với phạm vi bình thường tại thời điểm bệnh nhân bắt đầu chạy thận.Tăng phospho máu, tích tụ phospho mạn tính, nồng độ PTH và vitamin D sẽ làm tăng nồng độ FGF-23 trong huyết thanh, dẫn đến nồng độ FGF-23 rất cao. [48], [78].

Sự liên quan giữa FGF-23 và xương trong trường hợp BTM khác rất nhiều so với các trường hợp khác. Nồng độ tuần hoàn cao của FGF-23 ở bệnh nhân lọc máu có liên quan đến các chỉ số khoáng hoá xương được cải thiện trong phân tích chéo của 49 bệnh nhân lọc thận ở trẻ em với chứng cường cận giáp thứ phát. Một nghiên cứu về sự biểu hiện của FGF-23, DMP1(dentin

matrix protein 1) và MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) trong mô xương của 32 bệnh nhân BTM là trẻ em và người lớn trẻ tuổi đã được thực hiện để khẳng định mối liên quan này và chứng minh rằng cả biểu hiện của FGF-23 và DMP1 đều được tăng lên trong bè xương ở giai đoạn sớm BTM, trong khi biểu hiện của MEPE vẫn không thay đổi so với nồng độ nhóm chứng bình thường. Trong tất cả các giai đoạn của BTM, mức biểu hiện của xương FGF-23 có tương quan trực tiếp với biểu hiện DMP1 ở xương, và sự biểu hiện của mỗi tế bào liên quan nghịch với sự tích tụ xương. Tuy nhiên, biểu hiện MEPE không liên quan đến khoáng hoá xương, nhưng liên quan nghịch với khối lượng xương. Sự gia tăng đồng thời trong cả biểu hiện DMP1 và FGF-23 dường như mâu thuẫn với dữ liệu trước đó cho thấy DMP1 ức chế biểu hiện FGF-23, nhưng dữ liệu khác cho thấy sự biểu hiện quá mức của DMP1 không làm ức chế biểu hiện FGF-23. Ngoài ra, hoạt động DMP1 tăng phản ứng với tăng nồng độ phospho. Do đó sự gia tăng đồng thời trong biểu hiện DMP1 và FGF-23 ở xương có thể phản ánh sự gia tăng gánh nặng phospho liên quan đến suy giảm chức năng thận tiến triển [65], [87].

1.4.3. FGF-23 và các hậu quả lâm sàng ở bệnh thận mạn

Có nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa sự tăng nồng độ FGF-23 và hậu quả lâm sàng nghiêm trọng ở bệnh thận mạn: tiến triển tới bệnh thận mạn giai đoạn cuối, các bệnh lý tim mạch và tử vong [78].

Trong một loạt các thí nghiệm từ một nhóm các nhà nghiên cứu, FGF-23 đã gây ra sự phì đại thất trái trong phòng thí nghiệm và trong các động vật thực nghiệm bằng cách tạo ra các cơ chế phân tử điển hình của phì đại thất trái bệnh lý. Những thử nghiệm này thách thức mô hình hiện tại rằng các hiệu ứng của FGF-23 đối với FGFR yếu nếu không có Klotho, ngay cả ở nồng độ cao của FGF-23 và chứng minh rằng FGF-23 có thể gây ảnh hưởng trực tiếp lên các cơ quan không biểu hiện-Klotho; tuy nhiên, nhiều thử

nghiệm hơn là cần thiết để xác nhận các giả thuyết không chính thống như vậy. Một cơ chế nữa có thể là FGF-23 hoạt động để ngăn chặn sự trao đổi vitamin D. Bằng cách hạ thấp nồng độ vitamin D, FGF-23 có thể đóng vai trò quan trọng trong việc tạo ra những hậu quả bất lợi, theo mô hình này có liên quan đến các tác dụng kết hợp nhiều và phức tạp của vitamin D thấp, như kích hoạt RAAS, huyết áp cao, canxi hóa mạch máu, viêm, nhiễm trùng và khối u ác tính. Ngoài ra, nồng độ vitamin D thấp cũng cho thấy có liên quan chặt chẽ với các kết quả bất lợi chung ở bệnh nhân BTM và BTM giai đoạn cuối [37], [39], [68], [82], [99].

1.4.3.1. FGF-23 và tỷ lệ tử vong

- ***Bệnh thận mạn giai đoạn cuối***

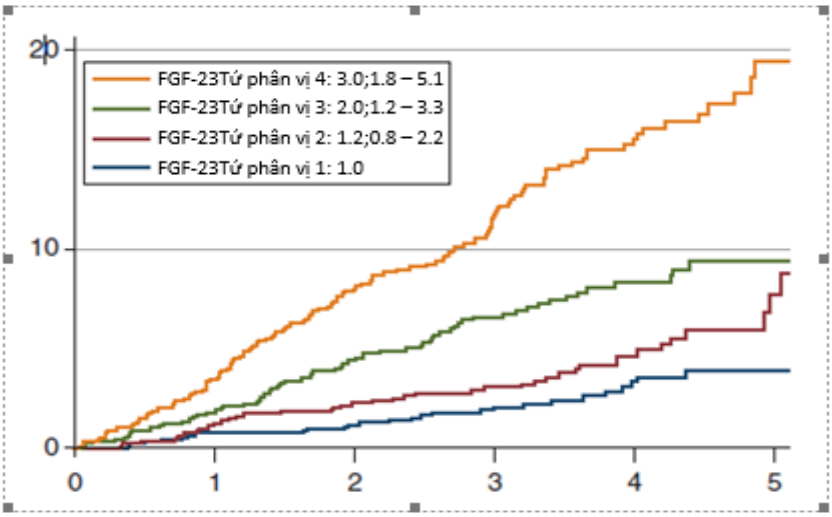
Sự gia tăng nồng độ FGF-23 liên quan một cách độc lập với nguy cơ tử vong lớn hơn trong một nghiên cứu bệnh chứng, 1:1, trên 400 đối tượng tham gia trong một quần thể bị bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Những quan sát trong nghiên cứu này giúp đưa ra khái niệm sự tăng nồng độ FGF-23 không chỉ là chỉ điểm sinh học nhạy cảm của hiện tượng gây độc hệ tim mạch qua trung gian phospho, mà có lẽ chính bản thân nó cũng gây độc [81]. Một nghiên cứu khác trên 219 bệnh nhân được lọc máu khẳng định sự gia tăng nồng độ FGF-23 liên quan độc lập với nguy cơ tử vong lơn hơn ở các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối [35], [37], [39], [53].

- ***Những bệnh nhân được ghép thận***

Trong một nghiên cứu ở 984 bệnh nhân được ghép thận trong thời gian trung bình 6 năm, sự gia tăng nồng độ FGF-23 liên quan độc lập với sự gia tăng tỷ lệ tử vong, tình trạng thải ghép. Các yếu tố như phospho huyết tương, PTH chỉ liên quan yếu với các kết cục bất lợi và sau khi điều chỉnh các yếu tố này cũng không làm thay đổi ảnh hưởng của FGF-23 lên trên các kết cục bất lợi [79].

- Bệnh thận mạn giai đoạn 2 - 4

Có hai nghiên cứu lớn đã phân tích FGF-23 và tử vong ở bệnh nhân BTM trước lọc máu. Khi phân tích 3879 bệnh nhân trong nghiên cứu CRIC (MLCT trung bình 43 ± 14 ml/phút/1,73m^2) với trung vị cFGF-23 là 146 RU/ml (gần gấp 3 lần giới hạn bình thường), có 266 người chết trong quá trình theo dõi 3,5 năm. Sự gia tăng nồng độ FGF-23 liên quan độc lập với nguy cơ tử vong lớn hơn. Trong các chất chuyển hóa khoáng xương như PTH, phospho, phân suất bài tiết phospho, nồng độ vitamin D không liên quan độc lập với tỷ lệ tử vong. FGF-23 là yếu tố tiên lượng tử vong mạnh nhất trong các phân tích đa biến [38], [71], [78], [99].



Hình 1.9. FGF-23 là một yếu tố nguy cơ tử vong độc lập ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 2 – 4 (Tỷ lệ tử vong tích lũy của bệnh nhân BTM tăng lên tăng lên có ý nghĩa theo mức tăng FGF-23) [78].

Một nghiên cứu khác (nghiên cứu HOST), phân tích 1099 bệnh nhân với MLCT trung bình là 18 ± 6ml/phút/1,73 m^2, trung vị của cFGF-23 là 392 RU/ml cao hơn đáng kể trong nghiên cứu CRIC nhưng phù hợp với nhóm nghiên cứu có BTM tiến triển hơn. Tương tự như kết quả nghiên cứu CRIC, sự gia tăng nồng độ FGF-23 liên quan độc lập tới sự gia tăng nguy cơ tử vong và là yếu tố tiên đoán tử vong mạnh nhất [53].

1.4.3.2. FGF-23 và tiến triển bệnh thận mạn

Vài nghiên cứu đã được công bố xác định FGF-23 là yếu tố nguy cơ của tiến triển bệnh thận mạn. Trong 177 bệnh nhân BTM không bị đái tháo đường, nồng độ cao hơn của cFGF-23 và iFGF-23 liên quan độc lập tới mắc BTMGĐC. Một nghiên cứu sau đó trên 55 bệnh nhân BTM có đái tháo đường cũng cho những kết quả tương tự. Trong nghiên cứu CRIC, 410 người tiến triển tới BTMGĐC (33/1000 người - năm) [71]. Mặc dù mối liên quan chưa được điều chỉnh giữa nồng độ FGF-23 và nguy cơ lớn hơn của BTMGĐC suy giảm trong phân tích đa biến, FGF-23 vẫn là yếu tố dự báo độc lập có ý nghĩa nhất trong kết cục xấu trên bệnh thận [96]. Trong các phân tích phân tầng được điều chỉnh hoàn toàn, nồng độ cFGF-23 cao hơn liên quan với BTMGGĐC ở những người tham gia với MLCT > 30ml/phút/1,73m^2 và cường độ tác động tăng lên ở MLCT bảo tồn hơn. Ngược lại với nghiên cứu CRIC, cFGF-23 tăng lên có liên quan độc lập với nguy cơ lớn hơn của BTMGĐC trong nghiên cứu HOST ở bệnh nhân BTM giai đoạn 4 – 5 [53]. Tóm lại, các dữ liệu gợi ý sự giai tăng nồng độ FGF-23 là yếu tố nguy cơ quan trọng tiềm tàng của BTMGĐC.

1.4.3.3. FGF-23 và các biến cố bệnh lý tim mạch

Dữ liệu về FGF-23 và nguy cơ các biến cố tim mạch đã được nhiều nghiên cứu phân tích. Trên mẫu nghiên cứu 149 bệnh nhân có MLCT trung bình là 36 ml/phút/1,73m^2, tăng FGF-23 liên quan độc lập với nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tái thông động mạch vành, động mạch cảnh hoặc chi dưới, cắt cụt chi dưới hoặc tử vong [78]. Trong nghiên cứu HOST, tăng cFGF-23 liên quan chặt chẽ với nguy cơ gia tăng biến cố nhồi máu cơ tim, cắt cụt chi, hoặc đột quỵ [53].

Phân tích ở 833 người tham gia trong nghiên cứu HEART and SOUL với bệnh mạch vành ổn định, 22% bệnh nhân có MLCT < 60 ml/phút/1.73m^2), kết quả trung vị cFGF-23 tương đối bình thường (43 RU/ml), nhưng những

người có nồng độ FGF-23 cao có tăng nguy cơ tử vong và tiến triển nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, hoặc nằm viện vì suy tim sung huyết [26], [57]. Trong thời gian theo dõi trung bình 6 năm có 220 trường hợp tử vong, 182 trường hợp có biến cố tim mạch, so với nhóm nồng độ FGF-23 thấp thì nhóm FGF-23 cao có nguy cơ tử vong cao gấp 2 lần. Mặc dù có thể do tiêu chí đưa vào nghiên cứu là bệnh động mạch vành được xác định có thể làm nhiễu dẫn đến phân tích tỷ lệ nhồi máu cơ tim không có ý nghĩa, một nghiên cứu mạnh khác về tỷ lệ mắc bệnh động mạch vành ở bệnh nhân không có BTM có 422 nam giới xuất hiện biến cố tim mạch sau 10 năm theo dõi cho thấy FGF-23 không liên quan tới biến cố tim mạch ở người không có bệnh thận mạn [108].

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN

1.5.1. Các nghiên cứu nước ngoài liên quan

- Theo nghiên cứu của Y Nishida và cộng sự năm 2006 trên đối tượng người khỏe mạnh được định lượng ở các thời điểm khác nhau trong ngày thì nồng FGF-23 thay đổi từ 9-42pg/ml [114].

- Nghiên cứu của Per-Anton Westerberg năm 2007 trên 72 bệnh nhân bệnh thận mạn mức lọc cầu thận từ 4-69ml/phút bằng phương pháp phân tích đa biến cho kết quả như sau: có sự tăng cao FGF-23 ở bệnh thận mạn giai đoạn 4 (266 ± 315 pg/ml, P<0.001) và giai đoạn 5 (702± 489pg/ml, P<0.001) khi so sánh với bệnh thận mạn giai đoạn 1-2 (46± 43pg/ml) [84].

- Tác giả Orlando M. Gutiérrez năm 2008 nghiên cứu nồng độ FGF-23 trên những bệnh nhân lọc máu chu kỳ, nghiên cứu được thiết kế ngẫu nhiên trên 10.044 bệnh nhân bệnh thận mạn có lọc máu chu kỳ từ đó phân tích sự liên quan của FGF-23 và tỷ lệ tử vong ở nhóm nghiên cứu. Kết luận cho thấy sự gia tăng FGF-23 thì gia tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân lọc máu [83].

- Trong nghiên cứu của Joachim H. Ix năm 2009 về giá trị tiên lượng của FGF-23 trong mức độ giảm chức năng thận, được thiết kế nghiên cứu ngẫu nhiên trên 792 bệnh nhân bệnh tim mạch ổn định có chức năng thận từ bình thường đến bệnh thận mạn mức độ vừa qua đánh giá mức lọc cầu thận. Kết quả cho thấy nồng độ FGF-23 sẽ tỷ lệ nghịch với mức lọc cầu thận [57].

- Theo nghiên cứu của Vardit Lavi-Moshayoff và cộng sự vào năm 2010 trên đối tượng bệnh thận mạn. Kết quả cho thấy có sự gia tăng nồng độ FGF-23 trên bệnh thận mạn [112].

- Năm 2010 Pieter Evenepoel và CS nghiên cứu ở 125 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1-3, nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang trên đối tượng bệnh nhân bệnh thận mạn về nồng độ PTH và FGF-23, 25(OH)D, 1,25$(OH)_2$D, canxi, phospho [85]. Cho thấy nồng độ phospho huyết tương có liên quan nghịch đảo với MLCT ước tính (eGFR), FGF-23 và PTH có liên quan nghịch với MLCT ước tính.

- Năm 2011 tác giả Isakova và cộng sự công bố trên tạp chí Kidney International một nghiên cứu ở 3879 bệnh nhân BTM giai đoạn 2-4 cho thấy nồng độ FGF-23 tăng sớm hơn so với hormon PTH và phospho máu và gia tăng có ý nghĩa với sự suy giảm mức lọc cầu thận [101].

- Trong nghiên cứu của Abigail May Khan và cộng sự năm 2012 ở 99 bệnh nhân bệnh thận mạn có canxi hóa động mạch vành dựa vào đánh giá của chụp cắt lớp vi tính đa lát cắt, tiến hành định lượng FGF-23 và đánh giá canxi hóa động mạch vành, kết quả FGF-23 kết hợp với mức độ canxi mạch vành là chỉ điểm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn [18].

- Năm 2014 Pablo Ureña-Torres và cộng sự công bố nghiên cứu PREFECT 2 pha mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng trên lâm sàng, kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ FGF-23 không giảm đáng kể ở bệnh nhân BTM giai đoạn 3 sau 12 tuần điều trị với lanthanum carbonate (một chất ức chế hấp

thu phospho tại ruột) so với giả dược, mặc dù có giảm bài tiết phospho qua nước tiểu và giảm FGF-23 thoáng qua ở tuần đầu tiên [109].

- Năm 2018 Li J.-X NC trên 128 bệnh nhân với 27 bệnh nhân giai đoạn 1, 32 bệnh nhân giai đoạn 2, 25 bệnh nhân ở giai đoạn 3, 12 bệnh nhân ở giai đoạn 4 và 32 bệnh nhân ở giai đoạn 5, cho thấy nồng độ FGF23 huyết thanh của bệnh nhân BTM cao hơn đáng kể so với đối tượng chứng khỏe mạnh, ($p < 0,05$) và tăng từ những giai đoạn sớm của bệnh thận mạn.

1.5.2. Các nghiên cứu trong nước liên quan

- Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam công bố nghiên cứu về nồng độ FGF-23 huyết thanh trên bệnh nhân bệnh thận mạn và chứng minh sự gia tăng nồng độ FGF-23 có ý nghĩa theo sự tiến triển của BTM.

- Hoàng Bùi Bảo (2004) nghiên cứu chức năng tuyến cận giáp ở bệnh nhân BTM giai đoạn 4 chưa được lọc máu chu kỳ. Qua nghiên cứu 37 bệnh nhân: 59,5% bệnh nhân có nồng độ PTH tăng cao > 200pg/ml gợi ý cường tuyến cận giáp thứ phát, không thấy có bệnh lý xương bất sản [2].

- Võ Tam (2005) nghiên cứu rối loạn chuyển hóa canxi, phospho, PTH máu và kết quả điều trị bằng canxitriol ở bệnh nhân BTM. 40 bệnh nhân: PTH tăng (> 65 pg/ml) tỷ lệ 95%, canxi ion hóa máu giảm (< 1,02mmol/l) tỷ lệ 67,5%; phospho máu tăng (>1,5mmol/l) tỷ lệ 57,5%; Chỉ số Ca x P ml^2/l^2 trong máu tăng nhẹ; sau 30 ngày điều trị bằng Canxitriol kết quả tốt. Cụ thể canxi mức bình thường từ 10% tăng lên 75%; phospho bình thường từ 37,5% tăng lên 60% [10].

- Nguyễn Vĩnh Hưng (2009) nghiên cứu biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm rối loạn canxi-phospho ở bệnh nhân BTM trên 34 bệnh nhân. Các dấu hiệu lâm sàng như dị cảm, ngứa, chuột rút, rung giật ngón tay, đau xương, đau cơ chiếm tỉ lệ khá cao đều trên 50%. Rối loạn canxi, phospho có kết quả tương tự như nghiên cứu của Võ Tam [10].

- Vũ Lệ Anh và cộng sự (2010) nghiên cứu gồm 173 bệnh nhân BTM giai đoạn từ 3 - 5 theo KDOQI chưa được điều trị thay thế thận. Canxi huyết

tương giảm (canxi huyết tương hiệu chỉnh 8,3 ± 1,7 mg/dL), và giảm dần theo độ nặng của suy thận. Có tương quan thuận giữa canxi hiệu chỉnh và HSTTcre (r = 0,169; p = 0,026). Phospho huyết tương tăng (trung vị 6,4 mg/dL), và tương quan nghịch với HSTTcre (r = - 0,568; p < 0,001). Nồng độ PTH huyết thanh (trung vị 184 pg/mL) tăng dần theo độ nặng của suy thận (hệ số tương quan giữa PTH và HSTTcre (r = - 0,594; p < 0,001). Canxi tương quan nghịch với phospho (r = - 0,208; p = 0,006). Phospho tương quan thuận với PTH (r = 0,442; p < 0,001 [1].

- Phan Thị Thanh Hải, Nguyễn Gia Bình (2010) các tác giả đã tiến hành định lượng nồng độ canxi ion, canxi toàn phần, phospho, parathyroid hormon, 51 bệnh nhân BTM và 30 người khỏe mạnh. Nồng độ phospho, PTH huyết thanh ở các nhóm BTM đều tăng có ý nghĩa so với nhóm chứng (p < 0,05). Nồng độ canxi toàn phần huyết thanh ở các nhóm BTM giảm có ý nghĩa so với nhóm chứng (p < 0,05). Nồng độ canxi ion ở các nhóm BTM không có sự khác biệt so với nhóm chứng [3].

- Trần Văn Vũ, Lê Văn Hùng (2010) Khảo sát sự biến đổi nồng độ canxi, phospho và PTH trong máu ở bệnh nhân BTM giai đoạn cuối đang điều trị bằng phương pháp thẩm phân phúc mạc trên 80 bệnh nhân. Giảm canxi máu 40 trường hợp (50%), tăng phospho máu 60 trường hợp (75%), tích số canxi x phospho máu > 5,6 $mmol^2/l^2$ 23 trường hợp (28,8%), tăng PTH > 200 pg/ml 60 trường hợp (75%), 34 trường hợp chiếm 42,5% có nồng độ PTH > 500 pg/ml, 8 trường hợp chiếm 10% có nồng độ PTH < 100 pg/ml kèm theo tăng canxi và phospho máu [15].

- Nguyễn Thị Kim Thủy (2011) khảo sát biến đổi nồng độ phospho ở 161 bệnh nhân BTM. Kết quả: 29,8% bệnh nhân chưa lọc máu chu kỳ và 53,4% bệnh nhân lọc máu chu kỳ có nồng độ phospho huyết tương tăng. Suy thận càng nặng, nồng độ phospho càng tăng (p < 0,0001) [12].

- Nguyễn Hữu Nhật (2012) nghiên cứu rối loạn chuyển hóa canxi, phospho và PTH ở bệnh nhân BTM giai đoạn cuối, trên 38 bệnh nhân, kết quả tỉ lệ tăng canxi, phospho và PTH huyết tương lần lượt là 38/38 (100%); 20/38 (52,6%) và 34/38 (89,5%) [8].

- Nguyễn Thị Hoa (2014) nghiên cứu nồng độ phospho và canxi huyết tương. Kết quả nghiên cứu cho thấy [5]: Ở nhóm bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ, nồng độ phospho huyết tương là 2,09 ± 0,46 mmol/L, nồng độ canxi TP huyết tương là 2,11 ± 0,20 mmol/L, tích số canxi - phospho huyết tương là 4,40 ± 1,05 mmol2/L2. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ canxi, phospho, tích số canxi - phospho huyết tương đạt mục tiêu theo hướng dẫn của K/DOQI tương ứng là 58%, 30% và 33,3%. Có 26,3% bệnh nhân đạt cả 3 mục tiêu về nồng độ canxi TP, phospho, tích số canxi - phospho huyết tương, có 5,8% không đạt bất cứ mục tiêu nào.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành từ tháng 09/2015 đến tháng 12/2016 tại khoa Nội Thận-Cơ Xương Khớp và khoa Thận Nhân Tạo, Bệnh viện Trung Ương Huế. Chúng tôi tiến hành khảo sát 213 người được chia làm 3 nhóm: nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu từ giai đoạn 3 đến giai đoạn 5 (88 bệnh nhân), nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 đang lọc máu chu kỳ (61 bệnh nhân) và nhóm chứng (64 người khỏe mạnh).

Trong đó nhóm chứng là người khỏe mạnh đi khám sức khỏe định kỳ tại khoa khám bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế được lấy mẫu máu đưa xét nghiệm tập trung tại Bệnh viện Trung Ương Huế.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Phương pháp chọn mẫu là chọn mẫu thuận tiện. Nghiên cứu được thực hiện trên các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3 đến giai đoạn 5 chưa lọc máu chu kỳ và bệnh nhân BTM giai đoạn cuối đang LMCK đang điều trị nội trú tại khoa Nội Thận – Cơ xương khớp và Khoa Thận nhân tạo Bệnh viện Trung Ương Huế.

Bệnh nhân đồng ý tham gia quá trình nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn:

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán BTM theo NKF-KDIGO 2012 (triệu chứng tồn tại > 3 tháng).

Dấu ấn tổn thương thận (≥ 1 dấu ấn)	- Albumin niệu (albumin niệu ≥ 30 mg/24 giờ; tỷ số albumin/ creatinin ≥ 30 mg/g hoặc 3 mg/mmol) - Bất thường tổng phân tích nước tiểu - Rối loạn điện giải hoặc các bất thường khác do bệnh lý ống thận. - Bất thường phát hiện bằng mô học. - Bất thường về cấu trúc phát hiện bằng hình ảnh học. Tiền sử ghép thận
hoặc Giảm mức lọc cầu thận	< 60 ml/phút/ 1,73 m^2

Chúng tôi chọn tiêu chuẩn bất thường về creatinin và mức lọc cầu thận làm tiêu chuẩn chọn bệnh nhân đưa vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn:

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn theo KDOQI 2003

Giai đoạn	**Mô tả**	**Mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73m^2 da)**
1	Tổn thương thận với chức năng thận bình thường hoặc tăng GFR	≥ 90
2	GFR Giảm nhẹ	60 - 89
3	GFR giảm mức độ nhẹ đến trung bình	30 - 59
4	GFR giảm nặng	15 - 29
5	Suy thận	< 15

[59]

- Đối với bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ, đã lọc máu trên 3 tháng

Lí do chúng tôi chọn bệnh nhân đã lọc máu chu kỳ 3 tháng trở lên để đưa vào nghiên cứu nhằm tránh các bệnh nhân gặp các rối loạn do mới lọc máu, có thể ảnh hưởng kết quả nghiên cứu.

Bệnh nhân LMCK đã được mổ làm cầu nối động tĩnh mạch và lên kế hoạch phẫu thuật trước khi lọc máu từ 3-6 tháng. Tiêm phòng vaccine viêm gan B.

Thời gian lọc: 09 giờ hằng tuần chia làm 3 buổi lọc.

Máy lọc- màng lọc: Máy lọc Dialog và màng lọc của nhà sản xuất B-Braun, Đức. Màng lọc sợi rỗng Diacap Ultra với chất liệu sợi màng bằng polysulfone.

Kĩ thuật lọc áp dụng: phương pháp thẩm phân máu hoạt động theo cơ chế khuếch tán.

- Đối với bệnh nhân BTM chưa lọc máu: chúng tôi chọn bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3 đến 5 đang theo dõi và điều trị, những bệnh nhân trong nhóm này nếu có chỉ định lọc máu trước thời điểm lấy mẫu nghiên cứu thì được đưa ra khỏi nghiên cứu.

Hình 2.1. Khoa Thận nhân tạo - Bệnh viện trung ương Huế

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

- Là những người khỏe mạnh đến kiểm tra sức khỏe tại khoa Khám bệnh- Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- Không có tiền sử mắc các bệnh thận, bệnh lí cơ xương khớp, bệnh gan mật, bệnh lí tuyến cận giáp và các bệnh nội tiết- chuyển hóa khác.

- Không hút thuốc lá, không nghiện bia rượu

- Không sử dụng bất kì chế phẩm thuốc có ảnh hưởng đến chu chuyển xương: canxi, phospho, vitamin D, các thuốc điều trị loãng xương (bisphosphonate, raloxifene…) ít nhất trong vòng 1 tháng làm xét nghiệm.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Suy thận cấp

- Bệnh nhân đang trong tình trạng nguy kịch, đe dọa tính mạng.

- Bệnh nhân không có tình trạng viêm, nhiễm trùng nặng.

- Bệnh nhân đợt cấp của bệnh thận mạn.

- Bệnh thận lupus

- Bệnh thận do các nguyên nhân chuyển hóa di truyền

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, có đối chứng.

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

- Máy xét nghiệm sinh hóa máu:

+ Máy Cobas 6000, AU 640, máy xét nghiệm Easylyte calcium, được dùng để xét nghiệm các chỉ số sinh hóa.

+ Máy xét nghiệm sinh hóa miễn dịch Evolis Twin Plus được dùng để định lượng FGF-23 huyết thanh.

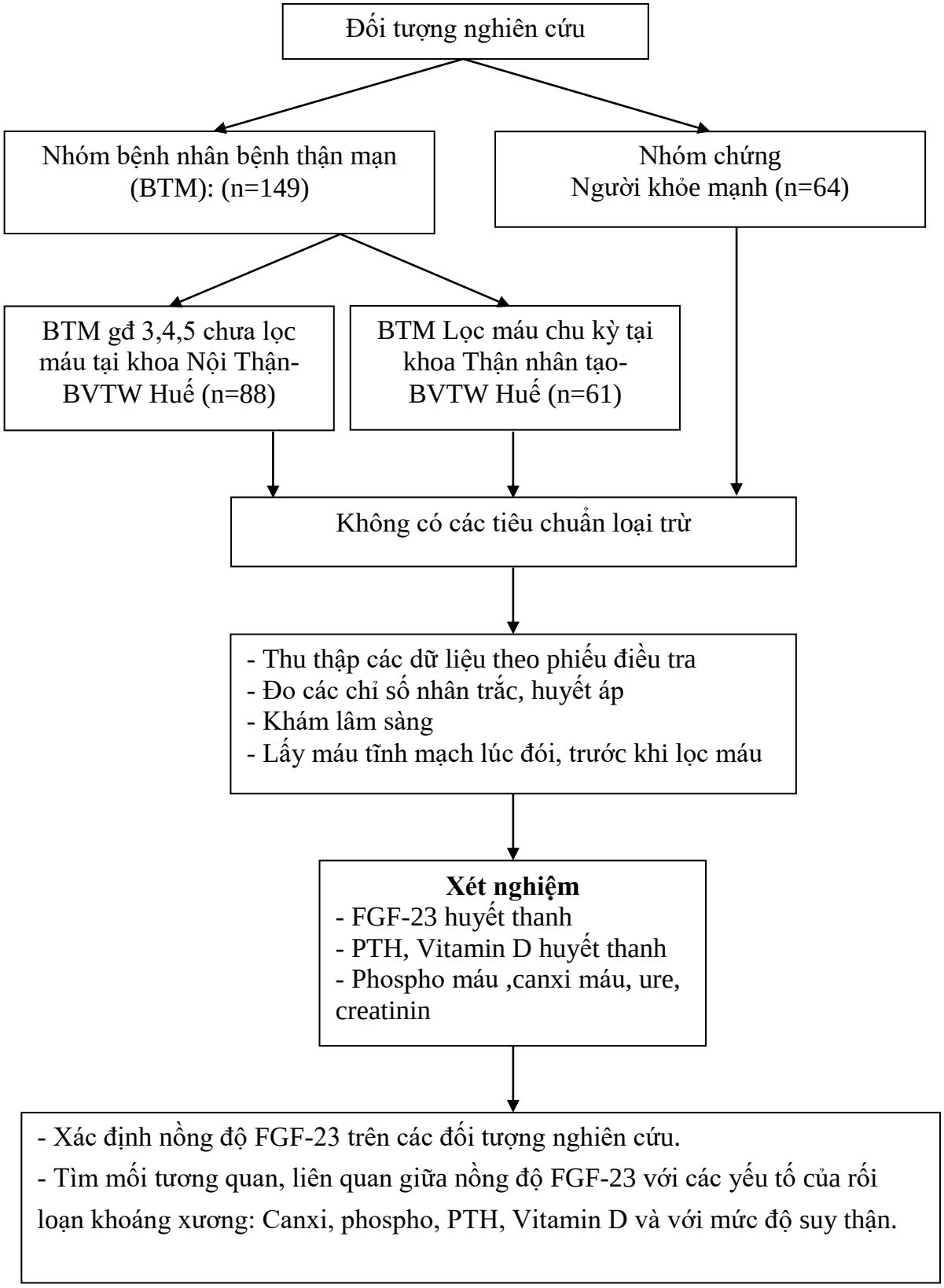
+ Các xét nghiệm sinh hóa tiến hành tại khoa Hóa sinh Bệnh viện Trung ương Huế.

- Thước đo chiều cao
- Cân bàn
- Máy đo huyết áp: đồng hồ hiệu ALPK2 xuất xứ Nhật Bản

Hình 2.2. Máy Cobas 6000

Hình 2.3. Máy xét nghiệm sinh hóa miễn dịch Evolis Twin Plus

2.2.3. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

2.2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu trên được ước tính cỡ mẫu theo trung bình cộng của nồng độ FGF-23 bằng phương thức so sánh trung bình cộng của 2 nhóm nghiên cứu bệnh, chứng. Nồng độ FGF-23 trung bình ở bệnh nhân bệnh thận mạn theo một nghiên cứu của Per-Anton Westerberg năm 2007 là μ_1 = 235pg/ml độ lệch chuẩn SD = 367, nhóm chứng μ_2 = 28,9pg/ml [84], chấp nhận sai số với khoảng tin cậy 0,95 (tức $\alpha = 0.05$) với năng lực chẩn đoán Power = 0.8 (hay $\beta = 0.2$) thì C = 7,85, ta có công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{2C}{(ES)^2}$$

Nồng độ trung bình của FGF-23 ở bệnh nhân bệnh thận mạn μ_1 = 235pg/ml, nhóm chứng μ_2 = 28,9pg/ml nên Δ = (235 - 28,9) = 196,1pg/ml, suy ra ES = 196,1/367 = 0,53, và hằng số C = 7,85, vậy n = 2 x 7,85/$(0,53)^2$ ~ 56.

Như vậy, cỡ mẫu cần chọn trong nghiên cứu tối thiểu của mỗi nhóm là 56.

Trong đề tài của luận án này, chúng tôi đưa vào nghiên cứu

- Nhóm bệnh gồm 149 bệnh nhân bệnh thận mạn, trong đó:

  - Bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ 61 bệnh.
  - Bệnh thận mạn từ giai đoạn 3 đến giai đoạn 5, chưa lọc máu chu kỳ là 88 bệnh.

- Nhóm chứng gồm 64 người khỏe mạnh

2.2.5. Nội dung và phạm vi nghiên cứu

- Kháo sát các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3, 4, 5 chưa lọc máu chu kỳ và giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ.

- Xác định nồng độ trung bình FGF-23, tỷ lệ tăng của FGF-23 huyết thanh của từng giai đoạn bệnh thận mạn và bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ so với nhóm chứng, so sánh giữa 2 nhóm chưa lọc máu và LMCK.

- Xác định các rối loạn khoáng xương: nồng độ canxi, phospho, PTH, vitamin D của từng giai đoạn bệnh thận mạn chưa lọc máu và bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ so với nhóm chứng, so sánh giữa 2 nhóm chưa lọc máu và LMCK.

- Nghiên cứu mối liên quan, tương quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với các khoáng xương: nồng độ canxi, phospho, PTH, vitamin D của từng giai đoạn bệnh thận mạn chưa lọc máu và bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ.

- Nghiên cứu mối liên quan tương quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với nồng độ creatinin, mức lọc cầu thận của từng giai đoạn bệnh thận mạn và bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ.

Các nội dung nghiên cứu ở trên gồm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu bệnh thận mạn và các xét nghiệm FGF-23, khoáng xương Canxi, phospho, PTH, Vitamin D có thể thực hiện được ở các Khoa, phòng tương ứng của Bệnh viện Trung ương Huế.

2.2.6. Các biến số nghiên cứu, kỹ thuật chính áp dụng trong nghiên cứu

2.2.6.1. Các biến số lâm sàng

- Các chỉ số nhân trắc: Chiều cao, cân nặng, BMI.

- Huyết áp

2.2.6.1.1. Đo chiều cao, cân nặng, BMI

- Đo chiều cao: sử dụng thước gắn vào tường.

Bệnh nhân đứng thẳng, mặt nhìn về phía trước, chân không mang dép, hai đầu gối khép sát nhau, hai gót chân sát vào tường và mặt đất. Ba điểm chạm thành sau của thước là chẩm, mông và gót chân.

Đơn vị chiều cao là cm. Đo chiều cao chính xác đến 1 cm.

- Đo cân nặng: sử dụng bàn cân bàn có khắc vạch trên bàn cân, mỗi vạch tương ứng 0,1 kg; sai số không quá 0,2 kg; đã được hiệu chỉnh với các cân khác.

Đặt cân ở vị trí ổn định, chỉnh kim về vạch 0. Bệnh nhân mặc quần áo nhẹ, không đội mũ, không mang các vật nặng khác.

Đơn vị cân nặng là kg. Đo cân nặng chính xác đến 0,5 kg.

- Tính chỉ số khối cơ thể (BMI): cân nặng (kg)/ (chiều cao)2 (m2).

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn đánh giá béo phì dựa vào BMI cho người Châu Á theo WHO [118]

Loại	**BMI (Kg/m²)**
Gầy	< 18.5
Bình thường	18.5 – 22.9
Thừa cân	≥ 23
+ *Nguy cơ*	23 - 24.9
+ *Béo phì độ 1*	25 – 29.9
+ *Béo phì độ 2*	≥ 30

2.2.6.1.2. Đo huyết áp

- Sử dụng máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALPK2 xuất xứ Nhật Bản.

- Bệnh nhân được nghỉ 5-10 phút trước khi đo, tư thế ngồi tay ngang mặt bàn.

- Máy đo huyết áp có chiều rộng của băng quấn bằng 2/3 chiều dài cánh tay, chiều dài túi hơi ít nhất phải quấn hết 2/3 chu vi cánh tay, băng được quấn trên nếp gấp khuỷu tay khoảng 2,5 cm. Khi đo bơm nhanh thêm 30 mmHg trên mức áp lực đủ làm mất mạch quay và xả hơi với tốc độ trung bình 2-3 mmHg/giây.

- Đo bằng phương pháp nghe. Huyết áp được đo cả 2 tay và chọn trị số cao hơn. Huyết áp tâm thu được chọn khi xuất hiện tiếng đập thứ nhất nghe được trong khi đo. Huyết áp tâm trương là áp lực khi các tiếng đập biến mất.

- Đơn vị biểu thị huyết áp: mmHg.

- Thời điểm đo huyết áp: bệnh nhân nghỉ ngơi, không hoạt động mạnh ít nhất 15 phút, không hút thuốc lá hoặc sử dụng các chất kích thích.

Bảng 2.4. Phân độ tăng huyết áp theo khuyến cáo chẩn đoán và điều trị của Hội tăng Huyết áp Việt Nam Việt Nam và Hội Tim mạch Việt Nam VNHA/VSH 2018 [6]

	HA tâm thu		**HA tâm trương**
Tối ưu	< 120	và	< 80
Bình thường	120 - 129	và/hoặc	80-84
Bình thường cao	130-139	và/hoặc	85-89
Tăng HA độ 1	140 - 159	và/hoặc	90-99
Tăng HA độ 2	160 - 179	và/hoặc	100 – 109
Tăng HA độ 3	≥ 180	và/hoặc	≥110
Tăng HA tâm thu đơn độc	≥ 140	và	< 90

Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn bệnh nhân tăng huyết áp khi HATT ≥140 và/hoặc HATTr ≥90 mmHg.

2.2.6.2. Các biến số cận lâm sàng

- Các chỉ số sinh hóa máu: ure, creatinin, canxi toàn phần, canxi ion, phospho, tích canxi x phospho.

- FGF-23, PTH, Vitamin D (25OH D_3) huyết thanh

- Quy định thời gian lấy máu:

Lấy máu trước 8 giờ sáng, khi bệnh nhân chưa ăn sáng và sau 8 giờ nhịn đói, trên nhóm bệnh nhân LMCK sẽ lấy máu trước lọc máu hoặc sau lọc ít nhất 24h.

- Cách lấy máu: Lấy 4ml máu.

+ Đối với các xét nghiệm sử dụng huyết thanh như ure, creatinin, vitamin D, PTH, FGF-23: cho máu vào ống nghiệm không có chất chống đông.

+ Đối với các xét nghiệm sử dụng huyết tương như canxi toàn phần, phospho: cho máu vào ống nghiệm có chất chống đông.

+ Ly tâm tách huyết thanh, huyết tương

2.2.6.3. Phương pháp xét nghiệm các chỉ số sinh hóa

+ Phương pháp xét nghiệm ure huyết thanh:

- Theo phương pháp Fixed Time.

- Công cụ thực hiện: Olympus AU 640

- Nguyên tắc: Định lượng ure bằng phương pháp so màu dùng mene, động học theo phương trình phản ứng gồm 2 bước sau:

- Nhờ men urease thủy phân ure.

- Nhờ men Glutamate Dehydrogennase để thực hiện phản ứng biến đổi sau:

$Ure + 2H_2O \xrightarrow{urease} 2NH_4^+ + CO_2^{2-}$

$2NH_4^+ + 2 - Oxoglutarate + NADH \xrightarrow{GLDH} 2\,H_2O + 2NAD^+ + 2L - Glutamate$

Đo độ hấp thụ ánh sáng tỉ lệ thuận với nồng độ Ure

Giá trị bình thường: 2,1 - 6,6 mmol/l [4]

+ Phương pháp xét nghiệm creatinin huyết thanh:

- Định lượng creatinin theo phương pháp Jaffe động học.

- Công cụ thực hiện: Olympus AU 640

- Nguyên lý phản ứng: Creatinin tạo nên một hợp chất màu vàng cam với acid picric trong môi trường kiềm. Sự hấp thụ màu được đo ở bước sóng 520/800 nm, cường độ màu tỉ lệ với nồng độ creatinin trong mẫu.

- Nguyên tắc phản ứng:

Creatinin + picric Acid $\rightarrow$ phức hợp creatinin picrate (màu vàng cam)

Kết quả bình thường: 0,6 – 1,3 mg/dL (53-115 µmol/l) [4]

+ Đánh giá mức lọc cầu thận:

- Công thức CKD-EPI 2009 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [24], [59].

MLCT eGFR (ml/phút/1,73 m^2) = 141 x min $(sCr/k,1)^{\alpha}$ x max $(sCr/k,1)^{-1,209}$ x $0,993^{tuổi}$.

Nếu là nữ giới: x 1,018. Nếu là người da đen: x 1,159.

Trong đó: sCr: nồng độ creatinin máu (mg/dl); k: nữ = 0,7; nam = 0,9; α: nữ 0,329, nam = 0,411; min: số nhỏ nhất của sCr/k hoặc 1; max: số lớn nhất của sCr/k hoặc 1.

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phần mềm online cài đặt sẵn công thức tính MLCT cầu thận để tính toán.

+ ***Phương pháp xét nghiệm canxi toàn phần:***

- Công cụ thực hiện: Olympus AU 640

- Nguyên tắc phản ứng: pH = 10,6

$$Ca^{2+} + oCPC \xrightarrow{\text{8- Hydroxyquinoline}} \text{Ca-oCPC Complex}^{2+} \text{ (tím)}$$

- Thuốc thử:

Ethanolamine (pH 10,6) 0,375 mol/L

8-Hydroxyquinoline 7,16 mmol/L

o-Cresolphthalein complexone 82,0 µmol/L

- Giá trị tham khảo: 2,15 - 2,5 mmol/L hay 8,8 - 10,6 mg/dL [4]

+ ***Phương pháp xét nghiệm canxi ion:***

- Công cụ thực hiện: Máy xét nghiệm Easylyte calcium

- Nguyên lý: Máy Easylyte Calcium đo các thông số điện giải dựa trên kỹ thuật điện cực chọn lọc ion.

Cấu tạo điện cực: mỗi điện cực có 1 màng có khả năng thẩm thấu các cation hay anion chọn lọc được gắn vào thân điện cực, thân điện cực được làm bằng một ống thủy tinh hình trụ ngăn cách bởi 1 dung dịch chuẩn ở bên trong, khi màng tiếp xúc với dung dịch cần phân tích ở mặt ngoài, ion chọn lọc sẽ từ dung dịch đi tới bề mặt phân cách.Tại đây sẽ xảy ra quá trình trao đổi ion và ion chọn lọc đi vào màng và ngược lại. Với sự có mặt của các ion chọn lọc, màng sẽ tạo ra một hiệu điện thế tỷ lệ với độ hoạt động của ion thông qua một điện cực tham chiếu, và được tính toán qua phương trình Nernst.

- Bình thường: 1,17 – 1,29 mmol/l [4]

+ Phương pháp xét nghiệm phospho máu

- Công cụ thực hiện: Olympus AU640

- Nguyên tắc phản ứng: phospho vô cơ sẽ phản ứng với molybdate để tạo thành phức hợp heteropolyacid. Sự hấp thụ màu được đo ở bước sóng 340/380 nm, cường độ màu tỉ lệ với nồng độ phospho vô cơ trong mẫu.

$$7\ H_3PO_4 + 12\ (Mo_7O_{24})^{6-} + 72\ H^+ \longrightarrow 7\ H_3PO_4(MoO_3)_{12} + 36\ H_2O$$

- Thuốc thử: Sulphuric acid 200 mmol/L, Ammoniumheptamolybdate 0.35 mmol/L, Glycine 50 mmol/L. Chất bảo quản

- Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn phospho máu theo KDOQI 2003

Giảm: < 1,13 mmol/l, Bình thường: 1,13-1,78 mmol/l; Tăng: > 1,78 mmol/l [59]

- Công thức chuyển đổi đơn vị: mmol/l= 0,323 x mg/dl

+ Tích số Ca x P

- Chỉ số Ca x P = canxi toàn phần x P máu

- Đơn vị: mmol $^2/l^2$ hoặc mg^2/ml^2

- Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn chỉ số Ca x P theo KDOQI 2003:

Bình thường: < 55 mg^2/ml^2 (4,4 mmol $^2/l^2$) [59]

+ Phương pháp xét nghiệm PTH huyết thanh

- Công cụ thực hiện: máy Cobas 6000

- Thuốc thử: Hóa chất gồm 3 lọ

M (lọ nắp trắng): 1 lọ 6,5 ml vi hạt phủ Streptavidin 0,72 mg/ml, chất bảo quản.

R1 (lọ nắp xám): 1 lọ 7 ml kháng thể kháng đơn dòng kháng PTH (từ chuột) được gắn Biotin 1,5 mg/l

R2 (lọ nắp đen): 1 lọ 7 ml kháng thể kháng đơn dòng kháng PTH (từ chuột) được gắn Ruthenium 2,0 mg/l, đệm phospho 100 mmol/l, PH 7.0, chất báo quản.

- Nguyên lý: mẫu được tiến hành đo dựa vào nguyên lý miễn dịch điện hóa phát quang theo nguyên tắc Sandwich. Tổng quá trình đo gồm 18 phút.

- Giá trị bình thường: 10 - 65 pg/ml

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng ngưỡng trên và dưới 150 pg/ml để tiến hành so sánh, theo KDOGI 2003 [59]

+ ***Phương pháp định lượng vitamin D:***

Trong nghiên cứu này, chúng tôi định lượng vitamin D chính là *25-OH-D_3*

- Công cụ thực hiện: máy Cobas 6000

- Nguyên lý: Định lượng theo phương pháp miễn dịch kiểu cạnh tranh, sử dụng công nghệ miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA). Tổng thời gian phân tích một mẫu 18 phút.

+ Giai đoạn ủ thứ nhất: 25-OH vitamin D_3 trong mẫu bệnh phẩm cạnh tranh với biotin có gắn vitamin D trong phức hợp trong thuốc thử R2 (gồm biotin-vitaminD/polyclonal 25-OH vitamin D Kháng thể đặc hiệu có gắn ruthenium). Phần còn lại của phức hợp phụ thuộc vào nồng độ chất phân tích trong mẫu.

+ Giai đoạn ủ thứ hai: Sau khi cho thêm các vi hạt được bao phủ bởi Streptavidin. Phức hợp được gắn kết vào pha rắn do sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

+ Phức hợp phản ứng được đưa vào buồng đo. Tại đây các vi hạt được giữ lại bằng từ tính trên bề mặt điện cực. Những chất thừa được rửa đi bằng procell. Dùng một dòng điện một chiều tác động vào điện cực nhằm kích thích phát quang và cường độ tín hiệu ánh sáng phát ra có thể đo được bằng bộ phận nhân quang.

+ Kết quả được tính toán dựa vào đường cong chuẩn thu được bằng cách chuẩn 2 điểm và đường cong gốc được cung cấp từ nhà sản xuất. Nồng độ chất cần định lượng tỷ lệ thuận với cường độ ánh sáng thu được.

Hóa chất

. Lọ 1 (M) - nắp trong, có Streptavidin-coated microparticles, thể tích 6,5 mL: (nồng độ Streptavidin-coated microparticles 0,72 mg/mL) và chất bảo quản.

. Lọ 2 (R1) nắp màu xám, có Reaction buffer: 8 mL; cetate buffer khoảng 220mmol/L, pH 3.9; albumin (human) 2 g/L; chất bảo quản.

. Lọ 3 (R2) nắp màu đen, có anti-25-OH vitamin D-Ab~Ru(bpy); 25-OH vitamin D derivate~biotin thể tích 9 mL: Polyclonal anti-25-OH vitamin D antibody (sheep) labeled with ruthenium complex 1.5 mg/L; biotinylated 25-OH vitamin D 0.15 mg/L; phospho buffer 20 mmol/L, pH 6.5.

- Các bước tiến hành:

+ Lấy bệnh phẩm

Thực hiện trên mẫu máu, sử dụng huyết thanh

Tính ổn định của mẫu: Mẫu ổn định 8h/ nhiệt độ 18-25°C; 4 ngày/ nhiệt độ 2-8°C 6 tháng/nhiệt độ -20°C. Không để đông đá với mẫu huyết tương dùng chống đông Li-heparin.

+ Tiến hành kỹ thuật

* Chuẩn bị máy phân tích

Dựng đường chuẩn theo mẫu nhà sản xuất

Phân tích QC: ở cả 3 level: 1, 2 và 3. Khi QC đạt mới tiến hành phân tích mẫu.

* Phân tích mẫu

Mẫu bệnh phẩm sau khi ly tâm tách huyết thanh nên được tiến hành phân tích trong vòng 2h

Chẩn đoán rối loạn 25 OH D máu theo tiêu chuẩn của KDIGO, KDOQI 2003

+ Không đầy đủ 25 OH Vit D (insufficiency) khi 25 OH D < 30 ng/mL

+ Thiếu 25 OH Vit D (deficiency) khi 25 OH D < 15 ng/mL

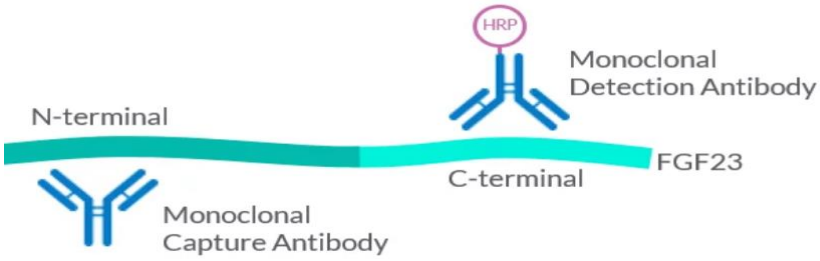
2.2.6.4. Xét nghiệm sinh hóa máu định lượng nồng độ FGF-23

- Công cụ thực hiện: máy miễn dịch tự động ELISA Evolis Twin Plus

Bảo quản mẫu ở nhiệt độ 2-8 độ C, lưu mẫu lâu ngày thì giữ ở nhiệt độ - 20^0C. Khi lấy mẫu tiến hành đo cần trộn đều sau khi rã đông, không được làm đông 3 lần.

- Nguyên lý: Dùng kỹ thuật hấp phụ miễn dịch gắn enzym (ELISA: Mene-Liked-ImmunoSorbent-Assay) theo nguyên lý sandwich, trên máy Evolis Twin Plus do Đức sản xuất, hóa chất của hãng Aviscera Bioscience.

- Đây là phương pháp miễn dịch đồng nhất nghĩa là không cần tách phức hợp kháng nguyên- kháng thể, được ứng dụng định lượng các chất phân tích có nồng độ thấp, dễ dàng và nhanh chóng.



Hình 2.4. Minh họa kỹ thuật ELISA định lượng intact FGF-23

- Kiểu Sandwich ELISA của FGF-23.

- Chất FGF-23 cần định lượng là kháng nguyên được nằm giữa 2 kháng thể đặc hiệu trong thuốc thử (kiểu Sandwich ELISA thường cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao).

- Chất đánh dấu là men HRP (Horseradish Peroxidase), cơ chất là TMB (3,3’,5,5’ tetramethyl- benzidine), dung dịch acid Sulfuric sẽ làm kết thúc phản ứng men- cơ chất và sự thay đổi màu được đo bằng quang phổ kế ở bước sóng 450 nm.

Hình 2.5. Các bước tiến hành để định lượng FGF-23 theo kỹ thuật ELISA

Trong nghiên cứu của chúng tôi định lượng FGF-23 chính là định lượng iFGF-23 (intact FGF-23).

2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi được phân tích trên phần mềm: SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences), Microsoft Excel 2010 [11].

Các biến số định tính sẽ được mô tả bằng tần suất và tỷ lệ chung cho mẫu nghiên cứu và cho nhóm chứng, nhóm chưa lọc máu và LMCK. Các biến số định lượng sẽ được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn (trong trường hợp phân phối chuẩn) và trung vị, giá trị nhỏ nhất, lớn nhất (trong trường hợp phân phối không chuẩn). Các thống kê mô tả biến số định lượng được thực hiện cho toàn bộ mẫu nghiên cứu, cho nhóm chứng, nhóm chưa lọc máu và LMCK, sau đó được mô tả theo giới tính nam và nữ.

Biểu đồ hoặc kiểm định thống kê được sử dụng để xác định phân phối của các biến số định lượng có chuẩn hay không. Ngoài ra, biến số đó phải có trung vị phải nằm trong khoảng ± 10% trung bình thì được xem là có phân phối chuẩn.

Các giá trị của biến số định tính được trình bày dưới dạng số lượng n và tỷ lệ phần trăm.

Các trị số của biến định lượng biểu diễn bằng trị số trung bình ± độ lệch chuẩn (X_{tb} ± SD), số Min, số Max.

Khảo sát sự tương quan của 2 biến số định lượng liên tục có phân bố chuẩn bằng hệ số Pearson và sử dụng hệ số Spearman khi biến số định lượng liên tục không có phân bố chuẩn.

Sử dụng test χ^2 và Fisher Exact test cho các biến số định tính.

Đối với các biến số định lượng phân phối chuẩn, sử dụng kiểm định t để so sánh sự khác biệt trung bình giữa hai nhóm. Sử dụng kiểm định ANOVA để so sánh khác biệt trung bình giữa các nhóm (≥ 3).

Đối với các biến số định lượng có phân phối không chuẩn, sử dụng kiểm định Mann-Whitney để so sánh sự khác biệt trung vị giữa hai nhóm và

sử dụng kiểm định phi tham số Kruskall-Wallis để so sánh sự khác biệt trung vị giữa các nhóm (≥ 3 nhóm) [11].

Giả thuyết Ho cho tất cả các kiểm định sẽ bị bác bỏ nếu giá trị p<0,05.

Kết quả kiểm định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

2.3.1. Trung bình, trung vị độ lệch chuẩn, so sánh các giá trị trung bình, giá trị p

- Tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \cdots + X_n}{n} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} X_i$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(X_i - \bar{X})^2}{n}} \qquad \text{với } n \geq 30$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \qquad \text{với } n < 30$$

- So sánh trung bình 2 tổng thể và suy đoán thống kê

$$t = \frac{|\bar{X}_A - \bar{X}_B|}{\sqrt{\frac{S_A^2}{n_A} + \frac{S_B^2}{n_B}}} \qquad \text{với } n \geq 30$$

$$t = \frac{|\bar{X}_A - \bar{X}_B|}{\sqrt{\frac{S_A^2(n_A - 1) + S_B^2(n_B - 1)}{n_A + n_B - 2} \cdot \frac{n_A + n_B}{n_A \cdot n_B}}} \qquad \text{với } n < 30$$

Nếu t ≥ t05 (p ≤ 0.05): Sự khác biệt giữa 2 giá trị trung bình có ý nghĩa thống kê.

Nếu t < t05 (p > 0.05): Sự khác biệt giữa 2 giá trị trung bình mẫu không có ý nghĩa thống kê.

- So sánh 2 tỉ lệ

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\frac{p_1(1 - p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1 - p_2)}{n_2}}$$

P1, P2: tỉ lệ

n1, n2: số mẫu

p ≥ 0,05: Độ tin cậy < 95%

p < 0,05: Độ tin cậy > 95%

p < 0,01: Độ tin cậy > 99%

p < 0,001: Độ tin cậy > 99,9%

2.3.2. Phương trình hồi qui tuyến tính để khảo sát hệ số tương quan

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i-1}^{n}(x_i - \bar{x})^2 \sum_{i-1}^{n}(y_i - \bar{y})^2}}$$

Phân tích hồi qui đa biến:

Bằng phần mềm SPSS. Chọn biến phụ thuộc và các biến độc lập để đưa vào phương trình hồi qui đa biến bằng phương pháp gộp vào tất cả (enter).

Để khảo sát hệ số tương quan giữa các thông số, chúng tôi tính hệ số tương quan r với khoảng tin cậy 95%. Mức độ tương quan tính như sau:

r ≥ 0,7: tương quan rất chặt chẽ

0,6 ≤ r < 0,7: tương quan khá chặt chẽ

0,3 ≤ r < 0,5: tương quan trung bình

r < 0,3: tương quan rất ít

r > 0: tương quan thuận

r < 0: tương quan nghịch

Trong các phép xử lý số liệu, do số liệu phân phối không chuẩn, chúng tôi sử dụng phép biến đổi số liệu bằng logarit 10 hoặc 1/logarit 10.

2.3.3. Vẽ đường cong ROC

Xác định mức độ giá trị của chẩn đoán dựa diện tích dưới đường cong:

0,9-1: Rất tốt. 0,8-0,9: tốt

0,6-0,7: tạm được 0,5-0,6: không có giá trị

2.3.4. Khống chế sai số

- Bộ công cụ được thiết kế và điều tra thử trước

- Nhóm xét nghiệm là những người có nhiều kinh nghiệm và thực hiện từ đầu đến cuối đề tài.

- Máy móc được thực hiện đồng bộ trong suốt quá trình thực hiện đề tài.

2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài nghiên cứu trong luận án được tiến hành sau khi:

- Được thông qua bởi hội đồng đạo đức nghiên cứu của trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện trung ương Huế.

- Được sự đồng ý của các đối tượng nghiên cứu, thông tin được đảm bảo giữ bí mật.

- Quá trình tiến hành nghiên cứu tuân thủ đầy đủ những chuẩn mực cơ bản nhất về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 213 người gồm 64 người khỏe mạnh làm nhóm chứng, 88 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu chu kỳ và 61 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ, chúng tôi thu được các kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm NC / Tuổi	Nhóm chứng[1] (n = 64)	Nhóm bệnh thận mạn		
		Chưa lọc máu[2] (n = 88)	LMCK[3] (n = 61)	Chung[4] (n 2+3= 149)
Trung bình	50,33±16,58	54,8±14,62	49,23±14,31	52,52±14,71
Nhỏ nhất	25	20	20	20
Lớn nhất	77	75	80	80
p	$p^{1\&2;}$ $p^{1\&3}$; $p^{2\&3;}$ $p^{1\&4}$ >0,05			

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nhóm bệnh thận mạn nói chung (chưa lọc máu và LMCK) so với nhóm chứng không khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Tuổi trung bình của nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu và lọc máu chu kỳ khác biệt không có ý nghĩa thông kê.

Bảng 3.2. Phân lớp tuổi của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm		Nhóm tuổi			p
		≤40	41-60	>60	
Chứng (n =64)	n	23	19	22	>0,05
	%	35,9	29,7	34,4	
Chưa lọc máu (n =88)	n	17	27	44	<0,05
	%	19,3	30,7	50,0	
LMCK (n =61)	n	17	27	17	>0,05
	%	27,9	44,2	27,9	
Tổng cộng	n	57	73	83	>0,05
	%	26,8	34,2	39,0	

Nhận xét:

Tỷ lệ 3 nhóm tuổi trong 213 đối tượng nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Bảng 3.3. Đặc điểm giới của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm		Giới		Tổng cộng	p
		Nữ	Nam		
Chứng	n	26	38	64	> 0,05
	%	40,6	59,4	100	
Chưa lọc máu	n	46	42	88	
	%	52,3	47,7	100	
LMCK	n	27	34	61	
	%	44,3	55,7	100	
Tổng cộng	n	99	114	213	
p		p> 0,05			

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về tỷ lệ giới tính của nhóm nhóm nghiên cứu với p > 0,05.

3.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

3.1.2.1. Các đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.4. Chỉ số nhân trắc của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm	Nhóm chứng[1] (n = 64)		Chưa lọc máu[2] (n = 88)		LMCK[3] (n = 61)	
Cân nặng (kg)	50,45±3,976		51,00±9,201		52,06±7,378	
	$p^{1\&2;}$ $p^{1\&3}$; $p^{2\&3}$ >0,05					
	Nữ (n=26)	**Nam (n=38)**	**Nữ (n=46)**	**Nam (n=42)**	**Nữ (n=27)**	**Nam (n=34)**
	49,96±3,561	50,79±4,250	46,48±8,400	55,93±7,373	48,00±6,581	55,28±6,357
	p>0,05		p<0,001		p <0,001	
Chiều cao (cm)	157,70±4,414		157,09±7,887		158,80±7,912	
	$p^{1\&2;}$ $p^{1\&3}$; $p^{2\&3}$ >0,05					
	Nữ (n=26)	**Nam (n=38)**	**Nữ (n=46)**	**Nam (n=42)**	**Nữ (n=27)**	**Nam (n=34)**
	156,58±4.606	158,47±4,164	152,83±5,470	161,76±7,509	154,67±6,158	162,09±7,669
	p>0,05		p<0,001		p<0,001	
BMI (kg/m^2)	20,33±1,963		20,56±2,827		20,57±1,961	
	$p^{1\&2;}$ $p^{1\&3}$; $p^{2\&3}$ >0,05					
	Nữ (n=26)	**Nam (n=38)**	**Nữ (n=46)**	**Nam (n=42)**	**Nữ (n=27)**	**Nam (n=34)**
	20,456±2,186	20,248±1,820	19,83±3,059	21,37±2,329	20,00±1,855	21,03±1,949
	p>0,05		p <0,05		p<0,05	

Nhận xét:

Các chỉ số cân nặng, chiều cao, BMI giữa ba nhóm chứng, BTM chưa lọc máu và LMCK khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5. Đặc điểm huyết áp của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm	Nhóm chứng[1] (n = 64)		Chưa lọc máu[2] (n = 88)		LMCK[3] (n = 61)	
HATT (mmHg)	118,67±12,606		145,97±25,99		140,38±7,371	
	$p^{1\&2;}$ $p^{1\&3}$<0,05; $p^{2\&3}$ >0,05					
	Nữ (n=26)	**Nam (n=38)**	**Nữ (n=46)**	**Nam (n=42)**	**Nữ (n=27)**	**Nam (n=34)**
	119,42±13,29	118,16±12,27	143,04±25,37	149,17±26,59	140±2,77	140,7±9,62
	p>0,05		p>0,05		p >0,05	
HATTr (mmHg)	70,08±7,79		84,83±13,63		80,16±4,99	
	$p^{1\&2;}$ $p^{1\&3}$; $p^{2\&3}$ <0,05					
	Nữ (n=26)	**Nam (n=38)**	**Nữ (n=46)**	**Nam (n=42)**	**Nữ (n=27)**	**Nam (n=34)**
	70,19±7,547	70,00±8,054	83,37±12,99	86,43±14,28	80,4±1,93	80±6,51
	p>0,05		p>0,05		p>0,05	
Tăng huyết áp			61 (69%)		57 (93,4%)	
			$p^{2\&3}$ <0,05			
			Nữ (n=46)	**Nam (n=42)**	**Nữ (n=27)**	**Nam (n=34)**
			29 (63%)	32 (76,2%)	26 (96,3%)	31 (91,2%)
			p >0,05		p>0,05	

Nhận xét:

- Tỷ lệ tăng huyết áp trong nhóm LMCK cao hơn nhóm chưa lọc máu có ý nghĩa thống kê (tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp tính cả bệnh nhân đang điều trị thuốc huyết áp).

3.1.2.2. Đặc điểm một số cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.6. Nồng độ urê, creatinin, mức lọc cầu thận theo CKD-EPI năm 2009 của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	**Nhóm chứng[1] (n = 64)**	**Chưa lọc máu[2] (n = 88)**	**LMCK[3] (n = 61)**
Ure (mmol/l)	4,54±1,242	22,05±10,948	21,15±4,429
p	$p^{1\&2}, p^{1\&3}<0,05$, $p^{2\&3}>0,05$		
Creatinin (mmol/l)	65,08±13,508	448,48±289,124	557,39±270,150
p	$p^{1\&2}, p^{1\&3}, p^{2\&3}<0,05$		
MLCT ml/phút/1,73 m^2	104,14±12,234	17,17±11,613	10,48±4,505
p	$p^{1\&2}, p^{1\&3}, p^{2\&3}<0,05$		

Nhận xét:

- Nhóm BTM LMCK có nồng độ creatinin cao hơn nhóm chưa lọc máu có ý nghĩa thống kê p< 0,05.

- Mức lọc cầu thận trong nhóm bệnh thận mạn LMCK nhỏ hơn chưa lọc máu có ý nghĩa thống kê p< 0,05.

Bảng 3.7. Giai đoạn bệnh thận mạn trong nhóm BTM chưa lọc máu

Bệnh thận mạn n =88	**n (%)**	**Ure(mmol/l) (X ± SD)**	**Creatinin(mcmol/l) (X ± SD)**	**MLCT (ml/ph/1,73m^2da) (X ± SD)**
GĐ 3 n=20	20 (22,73)	13,93±5,625	168,45±29,237	34,92±3,564
GĐ 4 n=26	26 (29,55)	14,95±4,490	262,69±54,786	19,84±3,739
GĐ 5 n=42	42 (47,72)	30,3±9,669	696,83±227,659	7,07±3,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Nhận xét:

Trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu, giai đoạn 5 chiếm tỷ lệ xấp xỉ 50%.

Nồng độ ure, creatinin trong nhóm BTM giai đoạn 5 tăng cao so với nhóm giai đoạn 3 và 4 và sự khác biệt giữa 3 giai đoạn có ý nghĩa.

Bảng 3.8. Nồng độ trung bình canxi và phospho của các đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	**Nhóm chứng[1] (n = 64)**	**Chưa lọc máu[2] (n = 88)**	**LMCK[3] (n = 61)**
Ca^{2+} (mmol/l)	1,22±0,063	1,080± 0,234	1,18 ± 0,140
p	$p^{1\&3}>0,05$; $p^{1\&2}$, $p^{2\&3}<0,05$		
Canxi TP (mmol/l)	2,28±0,096	2,01±0,364	2,45±0,244
p	$p^{1\&2}$, $p^{1\&3}$, $p^{2\&3}<0,05$		
Phospho (mmol/l)	1,28±0,226	1,89±0,699	2,03±0,543
p	$p^{1\&2}$, $p^{1\&3}<0,05$; $p^{2\&3}>0,05$		
Ca x P ($mmol^2/l^2$)	2,92±0,570	3,72±1,313	5,11±1,999
p	$p^{1\&2}$, $p^{1\&3}$, $p^{2\&3}<0,05$		

Nhận xét:

- Nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu có nồng độ canxi ion và canxi TP thấp hơn so với nhóm chứng và nhóm LMCK có ý nghĩa thống kê.

- Nhóm BTM chưa lọc máu và LMCK có nồng độ phospho và tích số Ca x P cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

- Nhóm chưa lọc máu và LMCK có nồng độ canxi ion và phospho khác biệt không có ý nghĩa thống kê, nhưng nhóm LMCK có tích số Ca xP cao hơn nhóm chưa lọc máu có ý nghĩa thống kê.

3.1.3. Đặc điểm nồng độ PTH, 25OH D_3 (vitamin D) của các đối tượng nghiên cứu

3.1.3.1. Nồng độ PTH của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.9. Nồng độ PTH của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng[1] (n = 64)	Chưa lọc máu[2] (n = 88)	LMCK[3] (n = 61)
PTH (pg/ml)	Trung vị	37,94	80,14	76,88
	nhỏ nhất	16,52	8,71	7,52
	lớn nhất	69,59	847,8	1043
	Trung bình± ĐLC	37,74±11,489	121,39±119,035	171,73±205,29
	p	$p^{1\&2\&3}<0,001$; $p^{1\&2}<0,05$; $p^{1\&3}<0,05$; $p^{2\&3}<0,05$		

Nhận xét:

Nồng độ PTH ở 3 nhóm nghiên cứu khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.10. Nồng độ PTH theo giới của các đối tượng nghiên cứu

PTH (pg/ml)						
Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng[1] (n = 64)		Chưa lọc máu[2] (n = 88)		LMCK[3] (n = 61)	
	Nữ[a]	Nam[b]	Nữ[c]	Nam[d]	Nữ[e]	Nam[f]
Trung vị	40,15	36,35	80,14	80,55	83,7	75,47
Nhỏ nhất	16,52	16,97	13,11	8,71	8,36	7,52
Lớn nhất	69,59	59,46	373,5	847,8	1043	619,8
TB±ĐLC	39,82 ±13,384	36,31 ±9,929	120,40 ±93,144	122,48 ±143,326	205,34 ±248,651	145,04 ±162,034
p	>0,05		>0,05		>0,05	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nồng độ PTH giữa 2 giới tính nữ và giới tính nam ở 3 nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.11. Nồng độ PTH theo nhóm tuổi của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu / Chỉ số		Nhóm chứng[1] (n = 64)	Chưa lọc máu[2] (n = 88)	LMCK[3] (n = 61)
PTH (pg/ml)	≤ 40 tuổi	43,03±13,013	150,66±203,692	204,46±214.852
	n	23	17	17
	41-60 tuổi	34,40±7,525	132,96±94,260	157,21±164,317
	n	19	27	27
	>60 tuổi	35,08±11,043	102,99±84,193	162,06±257,702
	n	22	44	17
p		<0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thông kê nồng độ PTH giữa 3 nhóm tuổi trong 2 nhóm nghiên cứu chưa lọc máu và LMCK.

Bảng 3.12. Phân lớp nồng độ PTH của các đối tượng nghiên cứu

			Nhóm chứng[1] (n = 64)	Chưa lọc máu[2] (n = 88)	LMCK[3] (n = 61)
PTH (pg/ml)	<150 (n=166)	**n (%)**	64(38,55)	64(38,55)	38(22,9)
		p	<0,05		
		TB± ĐLC	37,74±11,489	65,99±35,237	54,16±33,095
		p	$p^{1\&2}$,$p^{1\&3}$<0,05; $p^{2\&3}$>0,05		
	≥150 (n=47)	**n (%)**		24(51,1)	23(48,9)
		p	>0,05		
		TB± ĐLC		269,14±137,39	365,98±223,09
		p	$p^{2\&3}$>0,05		

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh nồng độ PTH trung bình giữa 2 nhóm BTM chưa lọc máu và LMCK trong phân lớp nồng độ PTH từ <150 và trên 150 pg/ml.

- Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PTH< 150 pg/ml trong nhóm chưa lọc máu cao hơn nhóm LMCK có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PTH ≥150 pg/ml giữa 2 nhóm chưa lọc máu và LMCK không khác biệt.

3.1.3.2. Nồng độ 25OH D_3 (Vitamin D) của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.13. Nồng độ 25OH D_3 (vitamin D) của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng[1] (n = 64)	Chưa lọc máu[2] (n = 88)	LMCK[3] (n = 61)
Vitamin D (ng/ml)	Trung vị	35,30	23,06	21,6
	nhỏ nhất	21,62	1,21	7,88
	lớn nhất	49,23	44,62	34
	Trung bình± ĐLC	35,37±5,462	22,53±11,222	21,61±5,873
	p	$p^{1\&2}<0,05$; $p^{1\&3}<0,05$, $p^{2\&3}>0,05$		

Nhận xét:

- Nồng độ Vitamin D ở nhóm chứng cao hơn nhóm BTM chưa lọc máu và LMCK có ý nghĩa thống kê.

- Nồng độ Vitamin D ở nhóm BTM chưa lọc máu cao hơn nhóm LMCK nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.14. Nồng độ 25OH D_3 (vitamin D) theo giới của các đối tượng nghiên cứu

Vitamin D (ng/ml)						
Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng[1] (n = 64)		Chưa lọc máu[2] (n = 88)		LMCK[3] (n = 61)	
	Nữ[a]	Nam[b]	Nữ[c]	Nam[d]	Nữ[e]	Nam[f]
Trung vị	35,35	35,3	22,77	23,53	21,3	22,85
Nhỏ nhất	25	21,62	1,21	2,99	7,88	11,43
Lớn nhất	46,87	49,23	40,92	44,62	34	32,67
TB±ĐLC	35,15 ±5,591	35,52 ±5,441	20,35 ±10,82	24,92 ±11,295	20,73 ±6,277	22,31 ±5,525
p	>0,05		>0,05		>0,05	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nồng độ Vitamin D giữa 2 giới tính nữ và giới tính nam ở 3 nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.15. Nồng độ 25OH D_3 (vitamin D) theo nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số \ Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng[1] (n = 64)	Chưa lọc máu[2] (n = 88)	LMCK[3] (n = 61)
Vitamin D (ng/ml)	≤ 40 tuổi	35,99±7,106	18,79±9,085	19,66±5,690
	n	23	17	17
	41-60 tuổi	34,81±5,725	22,65±13,108	22,59±5,770
	n	19	27	27
	>60 tuổi	35,21±2,788	23,89±10,621	22,01±6,086
	n	22	44	17
p		>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thông kê nồng độ Vitamin D giữa 3 nhóm tuổi trong ba nhóm nghiên cứu.

3.2. KẾT QUẢ VỀ NỒNG ĐỘ FGF-23

3.2.1. Nồng độ FGF-23 của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.16. Nồng độ FGF-23 của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng[1] (n = 64)	Chưa lọc máu[2] (n = 88)	LMCK[3] (n = 61)
FGF-23 (pg/ml)	Trung vị	29,19	263,36	708,55
	nhỏ nhất	14,1	62,8	85,6
	lớn nhất	58,1	1063,9	1403,7
	Trung bình ± ĐLC	32,53 ± 9,803	333,01±243,023	717,66 ± 357,360
	p	$p^{1\&2}$; $p^{1\&3}$; $p^{2\&3}$<0,05		

Nhận xét:

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nồng độ FGF-23 ở 3 nhóm nghiên cứu. Trong đó FGF-23 trong nhóm LMCK cao hơn nhóm chưa lọc máu và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.17. Nồng độ FGF-23 theo giai đoạn bệnh thận mạn

Giai đoạn		Bệnh thận mạn chưa lọc máu n= 88			LMCK n= 61
		3 (n=20)	4 (n=26)	5 (n=42)	
FGF - 23 (pg/ml)	Trung vị	94,53	207,75	390,71	708,55
	nhỏ nhất	62,8	132,6	221,8	85,6
	lớn nhất	128,1	947,7	1063,9	1403,7
	Trung bình± ĐLC	95,24±20,679	309,72±224,16	460,65±223,33	717,66± 357,36
	p	<0,05			

Nhận xét:

Nồng độ FGF-23 tỷ lệ thuận với mức độ nặng của bệnh thận mạn, ở bệnh thận mạn giai đoạn 5 cao hơn giai đoạn 4 và giai đoạn 3 có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.18. Nồng độ FGF-23 theo nhóm tuổi của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu / Chỉ số		Nhóm chứng[1] (n = 64)	Chưa lọc máu[2] (n = 88)	LMCK[3] (n = 61)
FGF-23 (pg/ml)	≤ 40 tuổi	35,37±10,675	362,31±242,630	779,66±374,724
	n	23	17	17
	41-60 tuổi	28,80±7,042	317,16±235,525	752,39±357,653
	n	19	27	27
	>60 tuổi	32,77±10,241	331,41±252,087	600,50±331,529
	n	22	44	17
p		>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thông kê nồng độ FGF-23 giữa 3 nhóm tuổi ở trong ba nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.19. Nồng độ FGF-23 theo giới của các đối tượng nghiên cứu

FGF - 23 (pg/ml)						
Nhóm nghiên cứu	**Nhóm chứng[1] (n = 64)**		**Chưa lọc máu[2] (n = 88)**		**LMCK[3] (n = 61)**	
	Nữ[a]	**Nam[b]**	**Nữ[c]**	**Nam[d]**	**Nữ[e]**	**Nam[f]**
Trung vị	29,67	28,86	250,64	280,13	739,96	704,78
Nhỏ nhất	14,1	15	62,8	64,5	216,3	85,6
Lớn nhất	58,1	48	1063,9	967,2	1403,7	1342
TB±ĐLC	33,78 ±11,128	31,67 ±8,837	314,52 ±225,45	353,26 ±262,17	774,31 ±338,86	672,68 ±370,15
p	>0,05		>0,05		>0,05	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nồng độ FGF - 23 giữa 2 giới tính nữ và giới tính nam ở 3 nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.20. Nồng độ FGF-23 trong nhóm bệnh thận mạn theo nồng độ canxi toàn phần

Canxi toàn phần		**Giảm(1) (< 2,15 mmol/l)**	**Bình thường(2) (2,15-2,5 mmol/l)**	**Tăng(3) (> 2,5 mmol/l)**
FGF - 23 (pg/ml)	Trung vị	239,75	430	909
	nhỏ nhất	64,5	62,8	408,9
	lớn nhất	1063,9	1342	1403,7
	Trung bình± ĐLC	315,84±252,21	506,71±330,39	906,26±305,1
	p	$p^{1\&2\&3}<0,05$; $p^{1\&2}<0,05$; $p^{2\&3}<0,05$; $p^{1\&3}<0,05$		

Nhận xét:

- Nồng độ FGF-23 tăng khi nồng độ canxi toàn phần tăng

- Nồng độ FGF-23 ở nhóm canxi toàn phần tăng cao hơn nhóm canxi toàn phần bình thường và giảm có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.21. Nồng độ FGF-23 trong nhóm bệnh thận mạn theo nồng độ phospho máu theo KDOQI 2003

Phospho máu		**Bình thường (≤1,78 mmol/l)**	**Tăng (> 1,78 mmol/l)**
FGF - 23 (pg/ml)	Trung vị	295,05	566,483
	nhỏ nhất	62,8	64,5
	lớn nhất	1275,3	1403,7
	Trung bình± ĐLC	**386,081±307,23**	**580,531±361,29**
	p	0,001	

Nhận xét:

Nồng độ FGF-23 trong nhóm phospho tăng cao hơn trong nhóm phospho bình thường có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.22. Nồng độ FGF-23 trong nhóm bệnh thận mạn theo tích số Canxi x phospho máu

Canxi x phospho		**Bình thường (< 4,4 mmol²/l²)**	**Tăng (≥4,4 mmol²/l²)**
FGF - 23 (pg/ml)	Trung bình± ĐLC	**338,61±267,21**	**611,25±362,19**
	Trung vị	254,10	582
	Nhỏ nhất	62,8	64,5
	Lớn nhất	1275,3	1403,7
	p	p<0,05	

Nhận xét:

Nồng độ FGF-23 trong nhóm tích số canxi x phospho tăng cao hơn so với nhóm tích số canxi x phospho bình thường, p<0,05.

Bảng 3.23. Nồng độ FGF-23 theo nồng độ PTH của các đối tượng nghiên cứu

FGF-23 (pg/ml)			Nhóm chứng[1] (n = 64)	Chưa lọc máu[2] (n = 88)	LMCK[3] (n = 61)
PTH (pg/ml)	<150 (n=166)	TB± ĐLC	32,53±9,803	325,84±262,38	639,09±318,71
		p	$p^{1\&2}$, $p^{1\&3}$, $p^{2\&3}$<0,05		
		n (%)	64(100)	64(72,73)	38(62,30)
	≥150 (n=47)	TB± ĐLC		352,14±185,21	847,46±386,23
		p	$p^{2\&3}$<0,05		
		n (%)		24(27,27)	23(37,70)

Nhận xét:

- Nồng độ FGF-23 trong nhóm LMCK cao hơn nhóm chưa lọc máu có ý nghĩa thống kê ở phân lớp nồng độ PTH <150 và ≥150 pg/ml.

Bảng 3.24. Nồng độ FGF-23 theo nồng độ 25OH D_3 (vitamin D) trong nhóm bệnh thận mạn

Vitamin D		Giảm (< 30 ng/ml)	Bình thường (≥30 ng/ml)
FGF - 23 (pg/ml)	**Trung bình± ĐLC**	512,513±364,219	387,212±253,854
	Trung vị	426,636	380,992
	nhỏ nhất	62,8	70,7
	lớn nhất	1403,7	894,8
	p	$p^{1\&2}$>0,05	

Nhận xét:

Nồng độ FGF-23 trong nhóm nồng độ vitamin D dưới 30 ng/ml cao hơn nhóm trên 30 ng/ml, khác biệt không có ý nghĩa thống kê, p>0,05.

Bảng 3.25. Nồng độ FGF-23, PTH, 25OH D_3 (vitamin D) và các chỉ số sinh hóa của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm	n	FGF-23 (pg/ml) Trung vị	PTH (pg/ml) Trung vị	Vitamin D (ng/ml) Trung vị	Ca^{2+} (mmol/l) TB±ĐLC	Canxi TP (mmol/l) TB±ĐLC	Phospho (mmol/l) TB±ĐLC	Ca_P ($mmol^2/l^2$) TB±ĐLC
Chứng	64	29,19	37,94	35,30	1,22 ±0,635	2,28 ±0,962	1,28 ±0,226	2,92 ±0,570
GĐ 3	20	94,53	66,87	23,47	1,11 ±0,168	2.04 ±0,281	1.8 ±0,665	3,56 ±1,049
GĐ 4	26	207,75	68,88	21,27	1,16 ±0,281	2,12 ±0,429	1,74 ±0,681	3,66 ±1,502
GĐ 5	42	390,71	116,40	22,45	1.01 ±0,213	1.93 ±0,341	2,02 ±0,719	3,83 ±1,321
LMCK	61	708,55	76,88	21,60	1,18 ±0,140	2,45 ±0,244	2,03 ±0,543	5,11 ±1,999
p	213	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

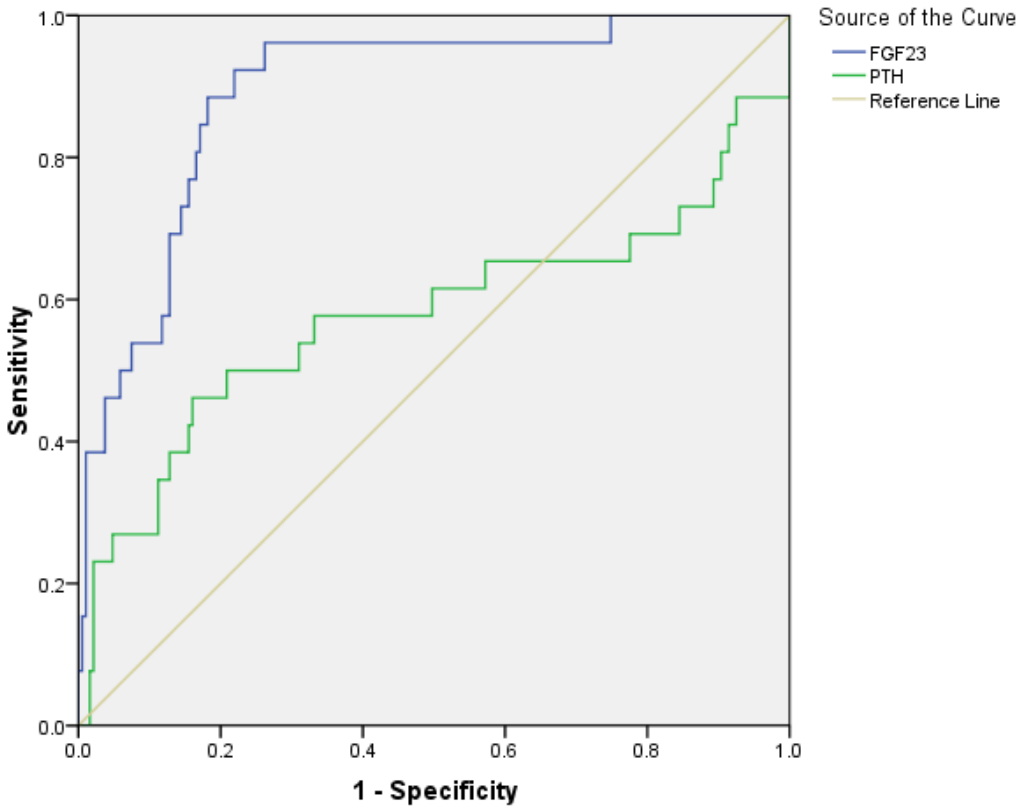
Nhận xét:

- Các chỉ số nồng độ FGF-23, PTH, canxi toàn phần, phospho, tích số Canxi x phospho tăng khi giai đoạn suy thận tăng có ý nghĩa thống kê.

- Các chỉ số Vitamin D và canxi ion giảm khi giai đoạn suy thận tăng có ý nghĩa thống kê.

3.2.2. Đường cong nồng độ FGF – 23 và các rối loạn khoáng xương

3.2.2.1. Đường cong ROC nồng độ FGF-23 dự báo tăng nồng độ canxi toàn phần



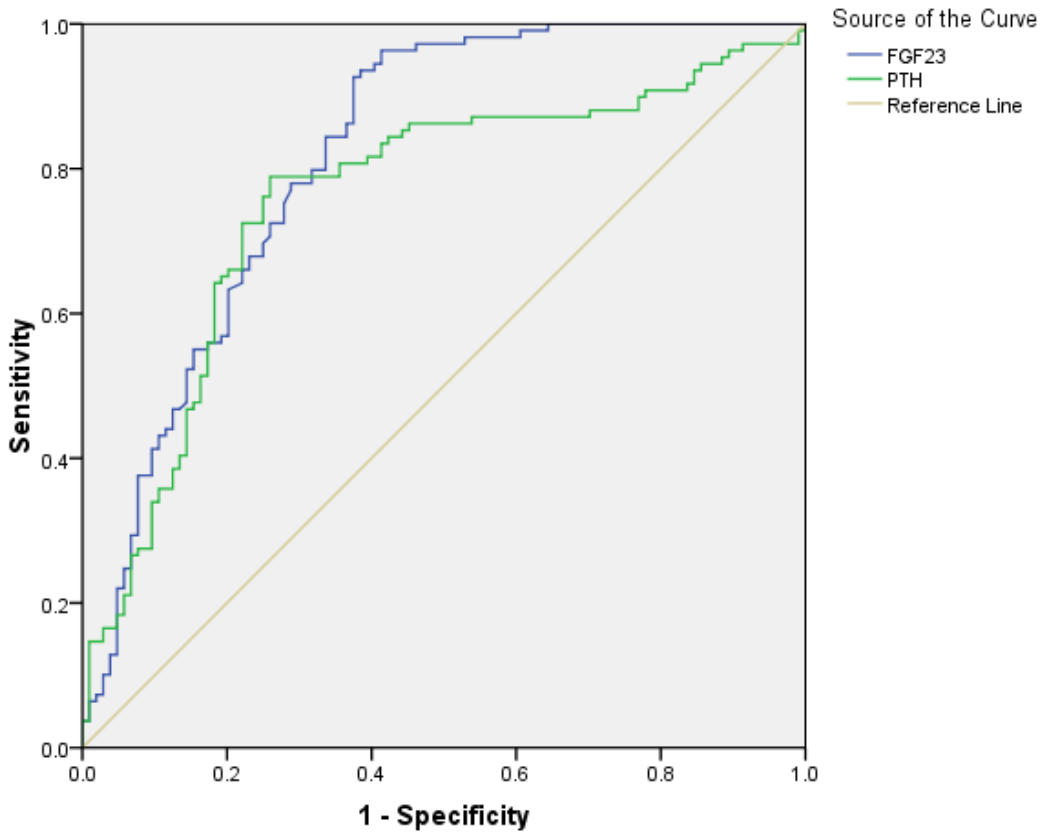
Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC nồng độ FGF-23 dự báo tăng nồng độ canxi toàn phần

	Diện tích dưới đường cong	p	Khoảng tin cậy 95%	Điểm cắt	Chỉ số Youden	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
FGF-23	0,891	<0,05	0,828 - 0,954	445,857	0,695	0,923	0,781
PTH	0,577	>0,05	0,426 - 0,727	165,25	0,302	0,462	0,84

Nhận xét:

So với PTH, FGF-23 có giá trị dự báo tốt hơn việc tăng nồng độ canxi toàn phần với diện tích dưới đường cong 0,891 và mức ý nghĩa p<0,05.

3.2.2.2. Giá trị đường cong ROC nồng độ FGF-23 dự báo tăng nồng độ phospho máu



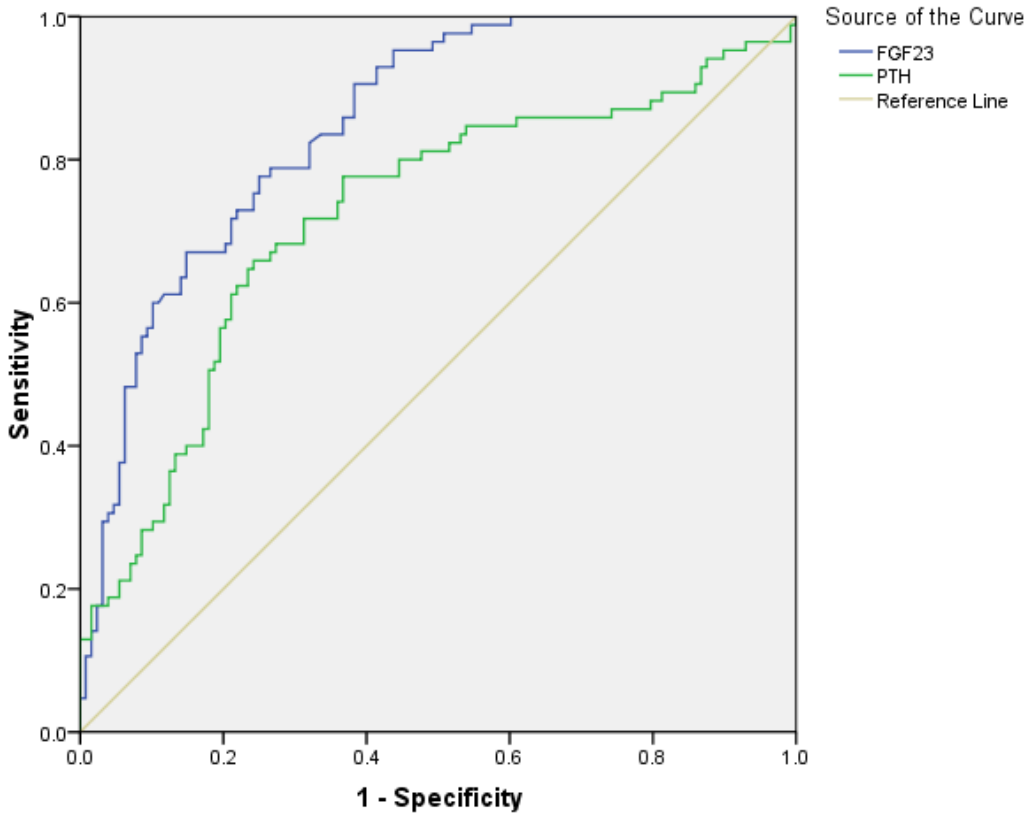
Biểu đồ 3.2. Đường cong ROC nồng độ FGF-23 dự báo bệnh nhân tăng nồng độ phospho máu.

	Diện tích dưới đường cong	**p**	**Khoảng tin cậy 95%**	**Điểm cắt**	**Chỉ số Youden**	**Độ nhạy**	**Độ đặc hiệu**
FGF-23	0,819	<0,05	0,761 - 0,877	93,1	0,552	0,927	0,625
PTH	0,758	<0,05	0,691 - 0,825	49,555	0,529	0,789	0,74

Nhận xét:

Nồng độ FGF-23, PTH đều có giá trị dự báo tăng nồng độ phospho máu có ý nghĩa thống kê, nhưng FGF-23 có giá trị hơn với diện tích dưới đường cong cao hơn.

3.2.3.3. Giá trị đường cong ROC nồng độ FGF-23 dự báo tăng tích Ca xP máu



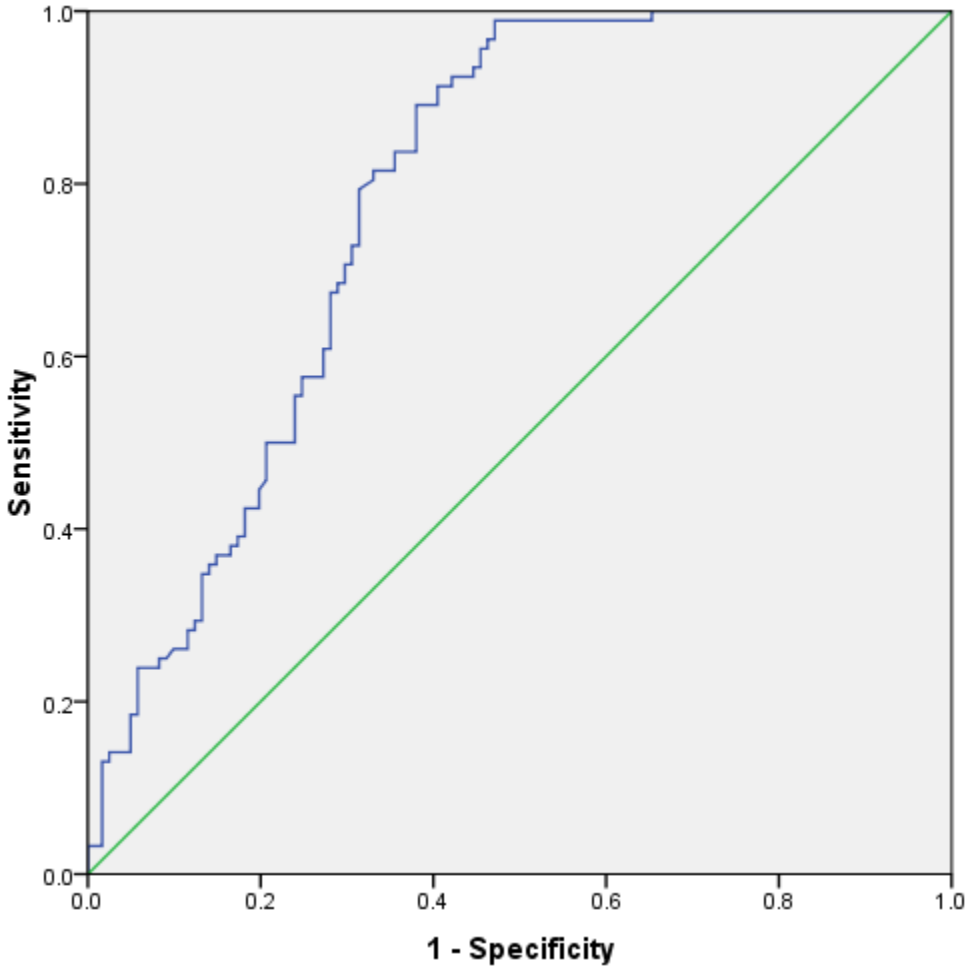
Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC nồng độ FGF-23 dự báo bệnh nhân tăng tích Ca xP máu.

	Diện tích dưới đường cong	**p**	**Khoảng tin cậy 95%**	**Điểm cắt**	**Chỉ số Youden**	**Độ nhạy**	**Độ đặc hiệu**
FGF-23	0,849	<0,05	0,799-0,899	258,85	0,526	0,776	0,75
PTH	0,720	<0,05	0,648-0,793	72,73	0,417	0,659	0,758

Nhận xét:

Nồng độ FGF-23 và PTH đều có giá trị dự báo tăng tích Ca xP máu nhưng FGF-23 có giá trị hơn với diện tích dưới đường cong cao hơn với mức ý nghĩa p<0,05.

3.2.3.4. Đường cong ROC nồng độ FGF-23 dự báo tăng nồng độ PTH



Biểu đồ 3.4. Đường cong ROC nồng độ FGF-23 dự báo tăng PTH

	Diện tích dưới đường cong	**p**	**Khoảng tin cậy 95%**	**Điểm cắt**	**Chỉ số Youden**	**Độ nhạy**	**Độ đặc hiệu**
FGF-23	0,765	<0,05	0,699- 0,831	124,386	0,43	0,936	0,494

Nhận xét:

Nồng độ FGF-23 có giá trị dự báo tăng nồng độ PTH máu với diện tích dưới đường cong bằng 0,765 và có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3.3. TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ FGF-23 VỚI CÁC YẾU TỐ Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN

3.3.1. Tương quan giữa nồng độ FGF-23 với các yếu tố trong nhóm BTM chưa lọc máu

3.3.1.1. Tương quan giữa nồng độ FGF-23, PTH và 25OH D_3 (vitamin D) với các yếu tố

Bảng 3.26. Tương quan giữa FGF-23, PTH và 25OH D_3 (vitamin D) với các yếu tố lâm sàng trong nhóm BTM chưa lọc máu.

		Tuổi	BMI	HATT	HATTr
FGF-23	r	-0,047	-0,094	0,080	0,091
	p	0,663	0,384	0,461	0,400
PTH	r	-0,166	-0,135	0,110	0,230
	p	0,123	0,209	0,306	0,031
Vitamin D	r	0,181	0,022	-0,137	-0,071
	p	0,091	0,839	0,204	0,513

Nhận xét:

Chưa tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 với các yếu tố lâm sàng trong nhóm bệnh thận mạn điều trị bảo tồn.

Bảng 3.27. Tương quan giữa FGF-23, PTH và 25OH D_3 (vitamin D) với các yếu tố cận lâm sàng trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu.

		PTH	Vit D	Ca TP	P	Ca x P	Ure	Cre	MLCT
FGF-23	r	0,106	0,102	0,062	0,087	0,142	**0,335**	**0,543**	**-0,553**
	p	0,324	0,345	0,563	0,420	0,186	**0,001**	**0,0001**	**0,0001**
PTH	r		0,030	**-0,376**	**0,433**	**0,231**	**0,351**	**0,380**	**-0,245**
	p		0,781	**0,0001**	**0,0001**	**0,030**	**0,001**	**0,0001**	**0,021**
Vit D	r			**0,286**	**-0,267**	**-0,10**	-0,055	-0,080	0,096
	p			**0,007**	**0,012**	**0,035**	0,610	0,456	0,373

Nhận xét:

- Nồng độ FGF-23 tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ ure, creatinin và tương quan nghịch với mức lọc cầu thận trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu.

- Nồng độ PTH tương quan thuận với nồng độ phospho, tích số Canxi-phospho, ure, creatinin và tương quan nghịch với nồng độ canxi toàn phần, mức lọc cầu thận có ý nghĩa thống kê.

- Nồng độ Vitamin D tương quan thuận với nồng độ canxi toàn phần và tương quan nghịch với nồng độ phospho, tích số Canxi- phospho có ý nghĩa thống kê.

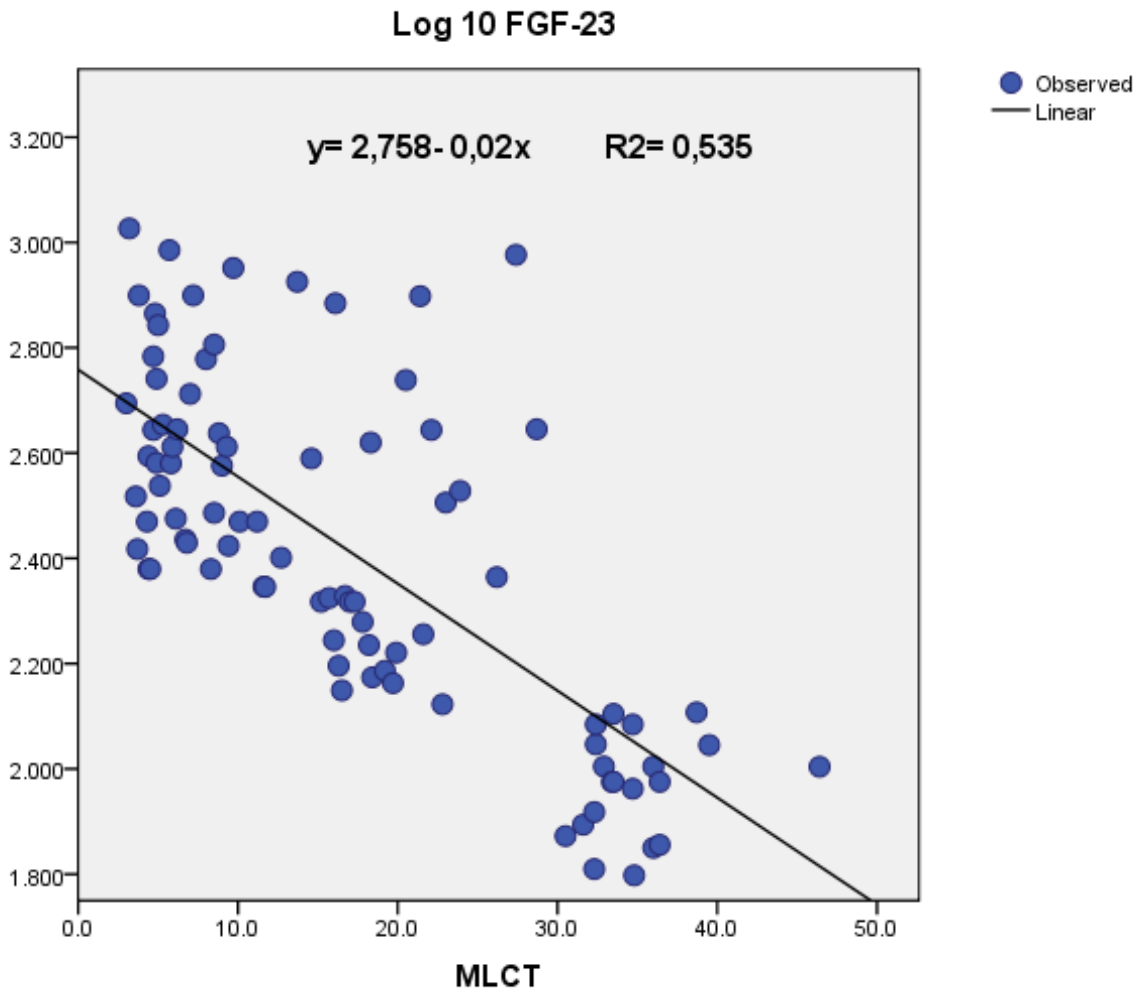
3.3.1.2. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến giữa FGF-23 và các yếu tố liên quan trong nhóm BTM chưa lọc máu

Bảng 3.28. Hồi quy tuyến tính đơn biến các yếu tố liên quan với FGF-23 trong nhóm BTM chưa lọc máu

Chỉ số	Hằng số	Hệ số B	R	R^2	p
Tuổi	375,838	-0,782	0,047	0,002	0,663
BMI	499,164	-8,081	0,094	0,009	0,384
HATT	224,392	0,744	0,080	0,006	0,461
HATTr	195,788	1,618	0,091	0,008	0,40
Canxi TP	248,99	41,713	0,062	0,004	0,563
Phospho	275,968	30,249	0,087	0,008	0,42
Ca xP	235,119	26,34	0,142	0,002	0,186
PTH	306,634	0,217	0,106	0,011	0,324
Vitamin D	283,345	2,204	0,102	0,001	0,345
Ure	169,228	7,429	0,335	**0,112**	**0,001**
Creatinin	128,336	0,456	0,543	**0,295**	**0,0001**
MLCT	531,77	-11,575	0,553	**0,306**	**0,0001**

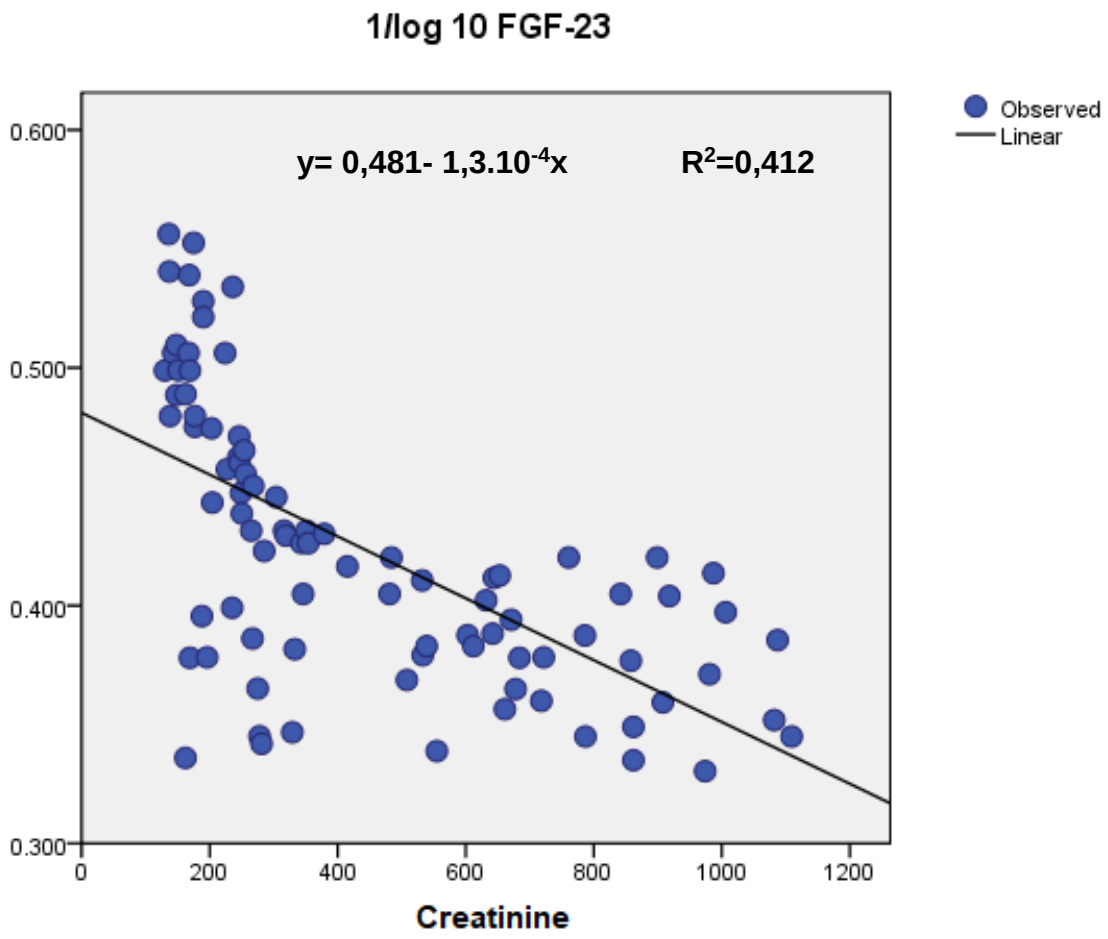
Nhận xét:

Nồng độ ure, creatinin và MLCT là 3 yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất trên nồng độ FGF-23, với hệ số R^2 lần lượt là 0,306; 0,295; 0,112. Có nghĩa là sự thay đổi nồng độ ure, creatinin và MLCT giải thích được lần lượt 30,6% và 29,5% và 11,2% sự thay đổi nồng độ FGF-23 với mức ý nghĩa $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.5. Liên quan tuyến tính giữa logarit 10 nồng độ FGF-23 và mức lọc cầu thận ở nhóm BTM chưa lọc máu

Nhận xét: phương trình liên quan tuyến tính giữa logarit 10 nồng độ FGF-23 và MLCT trong nhóm chưa lọc máu là: y= 2,758- 0,02x với hệ số R^2=0,535 trong đó y là logarit10 FGF-23 và x là MLCT.



Biểu đồ 3.6. Liên quan tuyến tính giữa 1/ logarit 10 nồng độ FGF-23 và nồng độ creatinin ở nhóm BTM chưa lọc máu

Nhận xét: phương trình liên quan tuyến tính giữa 1/logarit 10 nồng độ FGF-23 và nồng độ creatinine máu trong nhóm chưa lọc máu là: y= 0,481- $1,3.10^{-4}x$ với hệ số R^2=0,412 trong đó y là 1/logarit10 FGF-23 và x là nồng độ creatinine máu.

3.3.1.3. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến giữa FGF-23 và các yếu tố liên quan trong nhóm BTM chưa lọc máu

Bảng 3.29. Hồi quy tuyến tính đa biến các yếu tố liên quan với Logarit 10 nồng độ FGF-23 trong nhóm BTM chưa lọc máu

Chỉ số	**Hằng số B**	**t**	**p**
Hằng số	2,374	4,516	**0,0001**
Tuổi	0,001	0,329	0,743
BMI	-0,003	-0,320	0,750
HATT	0,0001	-0,186	0,853
HATTr	0,003	0,864	0,390
Canxi TP	0,119	0,530	0,598
Phospho	-0,031	-0,157	0,876
Ca xP	0,004	0,038	0,970
PTH	$5,832.\ 10^{-5}$	0,237	0,814
Vitamin D	0,001	0,564	0,574
Ure	-0,008	-2.,102	**0,039**
Creatinin	0,0001	1,488	0,141
MLCT	-0,02	-4,767	**0,0001**

Nhận xét:

- Với hệ số tương quan chung R= 0,773 và R^2=0,597 tất cả 12 yếu trên giải thích được 59,7% sự thay đổi của Logarit 10 nồng độ FGF-23, trong đó chỉ có ure, MLCT là có ý nghĩa thống kê. Trong phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến thì MLCT có tương quan cao nhất với R^2= 0,306 như vậy trong mô hình hồi quy đa biến thì MLCT là yếu tố độc lập có ý nghĩa nhất trong dự báo tăng FGF-23.

- Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến:

Log10(FGF-23) CLM = 2,374 + 0,001 (Tuổi) - 0,003 (BMI) + 0,0001 (HATT) + 0,003 (HATTr) + 0,119 (CaTP) - 0,031 (phospho) + 0,004 (Ca x P) + 5,832. 10^{-5} (PTH) + 0,001 (Vitamin D) - 0,008 (Ure) + 0,0001 (Creatinin) - 0,02(MLCT)

Trong mô hình hồi quy đa biến này chỉ có nồng độ ure và MLCT là 2 biến độc lập ảnh hưởng đến sự biến đổi của Log10(FGF-23) có nghĩa thống kê nên phương trình hồi quy đa biến được viết lại như sau:

Log10(FGF-23) CLM = 2,374 - 0,008 (Ure) - 0,02(MLCT)

3.3.2. Tương quan giữa nồng độ FGF-23 với các yếu tố trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

3.3.2.1. Tương quan giữa nồng độ FGF-23, PTH và 25OH D_3 (vitamin D) với các yếu tố

Bảng 3.30. Tương quan giữa FGF-23, PTH và 25OH D_3 (vitamin D) với các yếu tố lâm sàng trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ.

		Tuổi	**BMI**	**HATT**	**HATTr**
FGF-23	r	**-0,295**	0,091	0,140	-0,108
	p	**0,021**	0,484	0,283	0,409
PTH	r	-0,170	-0,243	0,028	-0,041
	p	0,189	0,060	0,828	0,756
Vitamin D	r	0,122	-0,091	0,025	-0,014
	p	0,349	0,485	0,846	0,912

Nhận xét:

Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 và tuổi trong nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ với hệ số tương quan r= -0,295 và p <0,05.

Bảng 3.31. Tương quan giữa FGF-23, PTH và 25OH D_3 (vitamin D) với các yếu tố cận lâm sàng trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

		PTH	Vit D	Ca TP	P	Ca x P	Ure	Cre	MLCT
FGF-23	r	0,251	-0,211	0,545	0,302	0,433	0,080	0,050	-0,009
	p	0,051	0,103	**0,0001**	**0,018**	**0,0001**	0,539	0,702	0,942
PTH	r		-0,019	0,194	0,169	0,127	-0,058	-0,092	0,069
	p		0,881	0,133	0,192	0,328	0,659	0,482	0,596
Vit D	r			0,112	-0,201	-0,208	0,031	0,099	-0,116
	p			0,392	0,121	0,107	0,814	0,446	0,375

Nhận xét:

Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 với nồng độ canxi toàn phần, phospho và tích số canxi- phospho trong nhóm bệnh thận mạn LMCK.

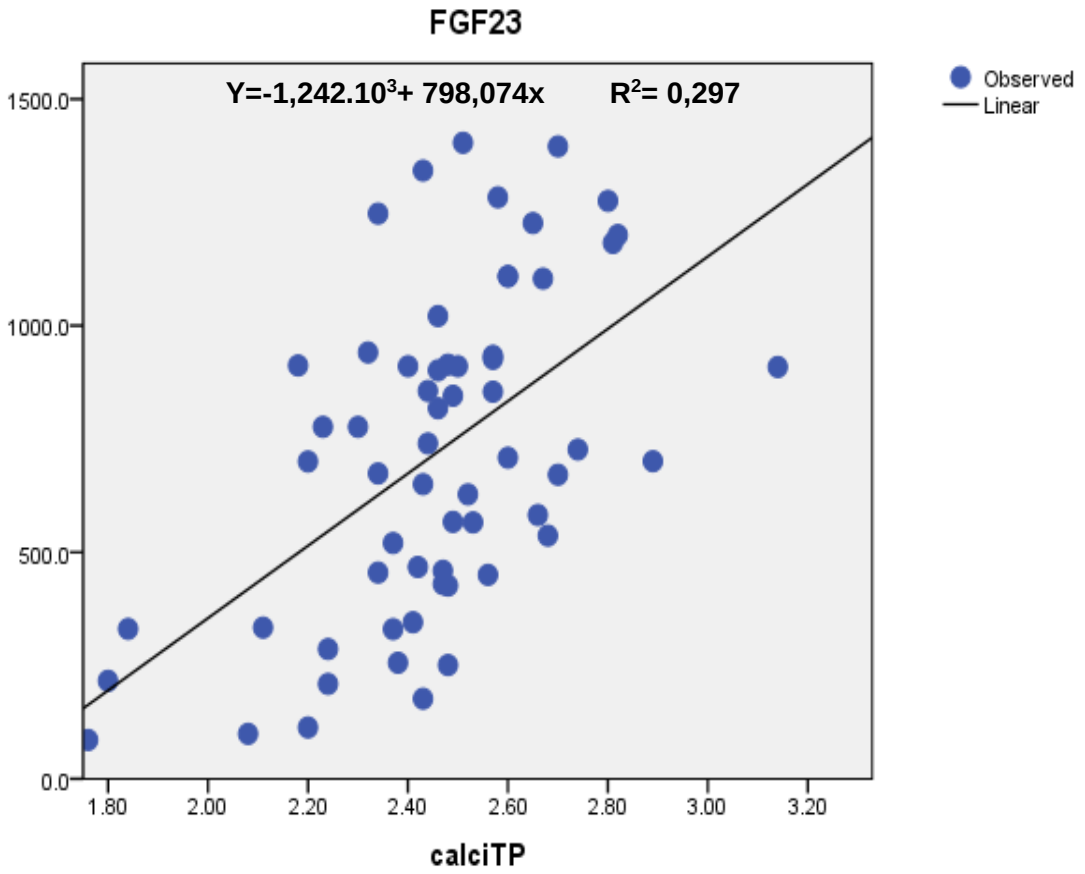
3.3.2.2. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến giữa FGF-23 và các yếu tố liên quan trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

Bảng 3.32. Hồi quy tuyến tính đơn biến các yếu tố liên quan với FGF-23 trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

Chỉ số	Hằng số	Hệ số B	R	R^2	p
Tuổi	1080,027	-7,361	0,295	**0,087**	**0,021**
BMI	374,988	16,665	0,091	0,008	0,484
HATT	-232.427	6.768	0,14	0,019	0,283
HATTr	1334.114	-7.690	0,108	0,012	0,409
Canxi TP	-1241,545	798,074	0,545	**0,297**	**0,0001**
Phospho	314,87	198,724	0,302	**0,091**	**0,018**
Ca xP	321,414	77,481	0,433	**0,188**	**0,000**
PTH	642,718	0,436	0,251	0,063	0,051
Vitamin D	994,535	-12,811	0,211	0,028	0,103
Ure	580,941	6,464	0,08	0,006	0,539
Creatinin	680,779	0,066	0,05	0,003	0,702
MLCT	725,5	-0,748	0,009	0,000	0,942

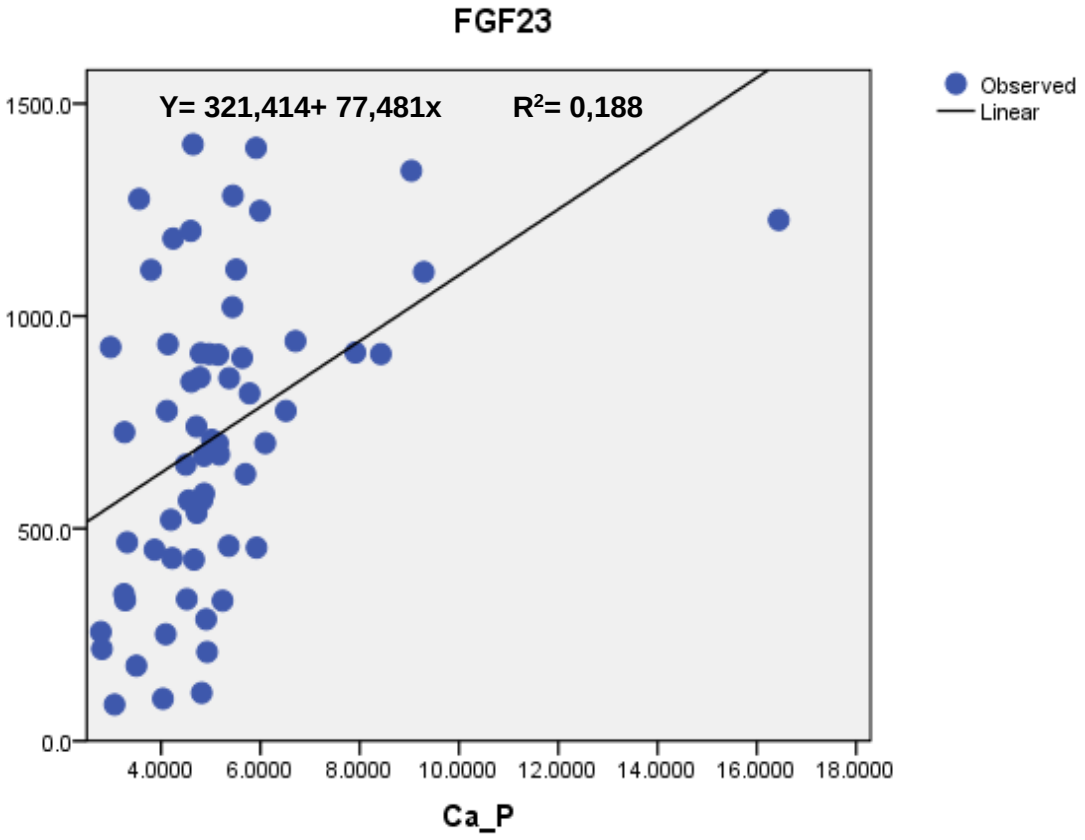
Nhận xét:

Nồng độ canxi toàn phần, Ca x P, phospho là 3 yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất trên nồng độ FGF-23 với hệ số R^2 lần lượt là 0,297; 0,188; 0,091; có nghĩa là sự thay đổi nồng canxi toàn phần, Ca x P, phospho giải thích được lần lượt 29,7%, 18,8% và 9,1% sự thay đổi nồng độ FGF-23 với mức ý nghĩa p< 0,05.



Biểu đồ 3.7. Liên quan tuyến tính giữa nồng độ FGF-23 và canxi toàn phần trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

Nhận xét: phương trình liên quan tuyến tính giữa nồng động FGF-23 và nồng độ canxi toàn phần máu trong nhóm lọc máu chu kỳ là: $y= -1,242.10^3 + 798,074x$ với hệ số $R^2=0,297$ trong đó y là nồng độ FGF-23 và x là nồng độ canxi toàn phần máu.



Biểu đồ 3.8. Liên quan tuyến tính giữa nồng độ FGF-23 và tích số canxi- phospho trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

Nhận xét: phương trình liên quan tuyến tính giữa nồng độ FGF-23 và tích canxi- phospho trong nhóm lọc máu chu kỳ là: y= 321,414+ 77,481x với hệ số R^2=0,188 trong đó y là nồng độ FGF-23 và x là tích canxi- phospho.

3.3.2.3. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến giữa FGF-23 và các yếu tố liên quan trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

Bảng 3.33. Hồi quy tuyến tính đa biến các yếu tố liên quan với FGF-23 trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

Chỉ số	Hằng số B	t	p
Hằng số	-4241,48	-3,755	**0,001**
Tuổi	1,01	0,347	0,73
BMI	37,145	1,857	0,069
HATT	14,127	2,638	**0,011**
HATTr	-4,042	-0,496	0,622
Canxi TP	954,984	5,424	**0,0001**
Phospho	194,845	1,769	0,083
Ca xP	11,353	0,392	0,697
PTH	0,159	0,889	0,379
Vitamin D	-11,222	-0,843	0,072
Ure	-1,702	-0,107	0,916
Creatinin	-0,175	-0,512	0,611
MLCT	3,563	0,231	0,818

Nhận xét:

- Với hệ số tương quan chung R= 0,761 và R^2=0,579 tất cả 12 yếu trên giải thích được 57,9% sự thay đổi của nồng độ FGF-23, trong đó chỉ có canxi toàn phần và HATT là có ý nghĩa thống kê.

- Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến:

Nồng độ FGF-23 LMCK = -4241,48+ 1,01 (Tuổi) + 37,145 (BMI) + 14,127 (HATT) -4,042 (HATTr) + 954,984 (CaTP) + 194,845 (phospho) + 11,353 (Ca x P) + 0,159 (PTH) -11,222 (Vitamin D) -1,702 (Ure) -0,175 (Creatinin) + 3,563 (MLCT)

Do chỉ có canxi toàn phần và HATT là có ý nghĩa thông kê trong mô hình hồi quy đa biến nên phương trình hồi quy đa biến được viết lại như sau:

Nồng độ FGF-23 LMCK = -4241,48+ 14,127 (HATT) + 954,984 (CaTP).

Chương 4
BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu 213 người bao gồm 64 người khỏe mạnh làm nhóm chứng và 149 bệnh nhân bệnh thận mạn trong đó: 88 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu chu kỳ và 61 bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa Nội Thận- Cơ xương khớp và Khoa Thận nhân tạo Bệnh viện trung ương Huế từ tháng 09 năm 2015 đến tháng 12 năm 2016. Qua nghiên cứu, chúng tôi có một số kết quả như sau:

4.1. KẾT QUẢ VỀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm chung

4.1.1.1. Tuổi

Qua nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của nhóm chứng là 50,33 ± 16,58; nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu là 54,8 ± 14,62 và nhóm bệnh thận mạn LMCK là 49,23 ± 14,31; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa 03 nhóm nghiên cứu (p>0,05). Đa số bệnh nhân có độ tuổi ≥ 40 và tuổi lớn nhất 80 tuổi

Trong nghiên cứu Nguyễn Hoàng Thanh Vân về nồng độ beta-crosslaps và hormon tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối trên 186 người gồm 59 nhóm chứng, 61 bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và 66 bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ, tuổi trung bình của nhóm chứng là 47,03±19,55 tuổi; nhóm điều trị bảo tồn là 54,74 ± 18,60 tuổi; nhóm LMCK là 48,94 ± 14,45 tuổi, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm nghiên cứu về tuổi [14].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa trên 69 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ tuổi trung bình là 49,7 ± 16,9 tuổi [5]. Cũng theo Huỳnh Trinh

Trí trên 122 bệnh nhân suy thận mạn tuổi thấp nhất 17 tuổi, cao nhất 99 tuổi, trung bình 55,65 ± 17,7 tuổi [12].

Theo Hoàng Trọng Ái Quốc trong nghiên cứu về asymmetric dimethylarginine huyết tương và liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn, tuổi trung bình trên bệnh nhân bệnh thận mạn là 54,57 ± 18,39 tuổi [9]. Như vậy, các nghiên cứu trong nước có kết quả tuổi tương đương với nghiên cứu của chúng tôi về độ tuổi trung bình.

Các nghiên cứu nước ngoài như Shardlow và cộng sự năm 2017 trên 1664 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3 về chỉ số FGF-23, Vitamin D và PTH cho thấy tuổi trung bình 73,0 ± 8,9 tuổi [19].

Theo tác giả Lukaszyk năm 2015 qua nghiên cứu FGF - 23 trên 84 bệnh nhân bệnh thận mạn tuổi trung bình bệnh nhân là 69 ±12 tuổi, nhóm chứng là 52 ±9 tuổi [33]. Nghiên cứu của Martin H. de Borst năm 2017 trên 336 bệnh nhân tuổi trung bình 73,0 ± 4,9 tuổi [76].

Các nghiên cứu này có độ tuổi trung bình cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Theo chúng tôi, nguyên nhân có thể do ở các nước phát triển, bệnh nhân bệnh thận mạn được phát hiện sớm và được quản lý và theo dõi điều trị rất tốt nên làm chậm tiến triển của bệnh thận mạn. Ngoài ra, ở Việt Nam bệnh nhân bệnh thận mạn thường là do viêm cầu thận mạn và viêm thận bể thận mạn mà nguyên nhân phần lớn liên quan đến nhiễm trùng hoặc tiềm tàng từ nhỏ. Trong khi đó, ở các nước phát triển, nguyên nhân chủ yếu của bệnh thận mạn là đái tháo đường, tăng huyết áp, thường khởi phát tuổi trung niên và tiến triển đến bệnh thận mạn sau thời gian dài của bệnh.

4.1.1.2. Giới

Qua nghiên cứu, trong nhóm chứng có tỷ lệ nam/nữ là 38/26 (59,4/40,6%) nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu 42/46 (47,7/52,3%), nhóm lọc máu chu kỳ

có tỷ lệ nam/nữ 34/27 (55,7/44,3). Không có sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm điều trị và nhóm chứng với p > 0,05. Qua đó chúng tôi nhận thấy bệnh lý thận mạn cho thấy xuất hiện cân bằng trên hai giới.

Một số nghiên cứu khác ở bệnh thận mạn như nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015) có tỷ lệ nữ là 44,07%, nam là 55,93% ở nhóm chứng; ở nhóm bệnh tỷ lệ nam là 55,93% và nữ 45,45% [14]. Nghiên cứu của Vũ Lệ Anh năm 2011 ở 51 bệnh nhân bệnh thận mạn tại Hồ Chí Minh, có 32 nam, 19 nữ [1]. Huỳnh Trinh Trí nghiên cứu trong mẫu 122 bệnh nhân bệnh thận mạn tại An Giang cho thấy nữ chiếm 60 bệnh (49.2%), nam chiếm 62 bệnh (50.8%) [13].

Như vậy, các nghiên cứu trong nước cũng có kết quả về giới tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Sự đồng đều của giới tính trong nghiên cứu này giúp cho các kết quả về ảnh hưởng của giới lên các chỉ số có độ chính xác hơn.

Nghiên cứu của Shahanas Chathoth về sự gia tăng nồng độ FGF-23 dự báo tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn tại Ả Rập năm 2015 cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 63/26 [92]. Nghiên cứu lớn tại Anh trên 1664 bệnh nhân bệnh thận mạn về tác động của tình trạng vitamin D trên sự gia tăng tương đối của nồng độ FGF-23 và PTH của Taal đã cho thấy 61% là nữ, 39% là nam [70]. Nghiên cứu của Chudek tại Ba Lan trên 3780 bệnh nhân bệnh thận mạn thì có 1982 nam và 1798 nữ [54].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu khác tại nước ngoài. Điều này có thể do thiết kế nghiên cứu khác nhau để đánh giá nồng độ FGF-23 với các yếu tố khác nhau.

4.1.2. Đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

4.1.2.1. BMI

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm chứng có chỉ số BMI trung bình là 20,33 ± 1,963 kg/m^2 nhóm bệnh thận mạn chưa lọc có chỉ số BMI trung

bình là 20,51 ± 2,772 kg/m^2; nhóm bệnh thận mạn điều trị lọc máu chu kỳ có chỉ số BMI là 20,59 ± 1,953 kg/m^2. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về BMI giữa ba nhóm nghiên cứu với p > 0,05.

Nghiên cứu của tác giả Hoàng Trọng Ái Quốc tại Huế năm 2015 trên 176 bệnh nhân bệnh thận mạn cho kết quả BMI là 20,18 ± 2,78 kg/m^2, so sánh trung bình BMI của từng giai đoạn bệnh thận mạn với nhóm chứng. Ở các giai đoạn đầu, khi MLCT chưa giảm nhiều thì không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Chỉ khi MLCT giảm ở mức nặng (giai đoạn 5, MLCT<15 ml/ph/1,73 m2) thì BMI của nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [9].

Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân năm 2015 tại Huế cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về BMI giữa các nhóm nghiên cứu (p>0,05) [14]. Các nghiên cứu trong nước có chung cùng kết quả với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của Ahmed Fayeda năm 2018 trên 100 bệnh nhân về FGF-23 là yếu tố dự báo mạnh của đề kháng insulin trong số các bệnh nhân bệnh thận mạn cho thấy BMI là 23,2±2,7 kg/m^2, không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh thận mạn và nhóm chứng [21]. Nghiên cứu của Yamada năm 2016 trên 142 bệnh nhân về chỉ số phospho niệu/ FGF-23 huyết thanh là chỉ điểm xơ vữa đông mạch trên bệnh thận mạn từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 3 tại Nhật Bản có BMI là 25,0 ± 4,4 kg/m^2 [44]. Nghiên cứu của Chathoth năm 2015 trên 89 bệnh nhân có BMI là 27,7 ± 6,7 kg/m^2 [92]. Nghiên cứu của Nakayama trên 195 bệnh nhân về liên quan giữa FGF-23 và xơ vữa động mạch cảnh trên bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu có BMI là 22,5 ± 4,5 kg/m2 [77].

Nghiên cứu của Adejumo Oluseyi (2016) cho thấy mặc dù suy dinh dưỡng ở bệnh thận mạn xảy ra sớm với tỷ lệ 46,7% so với 27,5% ở người

không có bệnh thận (p=0,033) nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về BMI giữa 2 nhóm [20]. Nghiên cứu của Kook-Hwan Oh (2014) ở Hàn Quốc cho thấy BMI có xu hướng khác nhau từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 (p=0,001) [63].

Như vậy các nghiên cứu nước ngoài có chỉ số BMI cao hơn nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác. Sự khác biệt về BMI của bệnh nhân bệnh thận mạn ở Việt Nam so với bệnh nhân ở các nước khác có thể được lý giải như sau: (1) Thể trạng người Việt Nam hiện nay vẫn còn thua kém rất nhiều so với một số nước châu Á và càng xa hơn so với các quốc gia châu Âu. (2) Nguyên nhân của BTM ở các nước phương Tây chủ yếu là bệnh lý đái tháo đường và những bệnh nhân này thường bị thừa cân, béo phì. Trong khi đó, nguyên nhân thường gặp của BTM ở nước ta là viêm cầu thận mạn và viêm thận bể thận mạn. (3) Đa số bệnh nhân bệnh thận mạn ở Việt Nam thường có hoàn cảnh kinh tế khó khăn cùng với sự hiểu biết về dinh dưỡng còn hạn chế dẫn đến tình trạng suy dinh dưỡng do chế độ ăn uống kiêng khem.

Suy dinh dưỡng protein năng lượng do mất khối cơ và mất dự trữ năng lượng rất phổ biến ở bệnh thận mạn. Khi chức năng thận ngày càng giảm thì nhu cầu dinh dưỡng cũng thay đổi, chuyển hóa của protein, nước, muối, kali và phospho cũng bị ảnh hưởng. Điều này dẫn đến việc tạo ra năng lượng không đủ cho dù được cung cấp đủ lượng protein và carbohydrat. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các đối tượng nghiên cứu đều có BMI ở giới hạn bình thường. Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân và Hoàng Trọng Ái Quốc ở trên bệnh thận mạn cũng cho kết quả tương tự. Vì vậy, khi đánh giá FGF-23 và các rối loạn khoáng xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn theo BMI thì không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nguy cơ giữa hai nhóm bệnh chứng. Điều này cho thấy, mặc dù có tình trạng suy dinh

dưỡng ở bệnh thận mạn nhưng mức độ suy giảm trọng lượng của các đối tượng này trong nghiên cứu của chúng tôi không quá lớn để tạo nên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, còn có sự mất dinh dưỡng trực tiếp trong quá trình lọc. Bệnh nhân LMCK mất 6-12g amino acid, 2-3g peptid và một lượng protein không đáng kể trong mỗi quá trình lọc. Ngoài ra, chính bản thân thủ thuật lọc máu là một quá trình dị hóa, điều này được thể hiện qua thực tế là bệnh nhân có cân bằng ni tơ âm trong những ngày lọc máu dù có khẩu phần ăn tăng protein. Điều này gợi ý chính bản thân thủ thuật lọc máu khởi phát một số con đường chuyển hóa làm giảm tổng hợp và tăng giáng hóa protein. Bên cạnh đó, lọc máu còn làm tăng tiêu hao năng lượng lúc nghỉ ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

4.1.2.2. Canxi ion - Canxi toàn phần- phospho máu

Nồng độ canxi ion trung bình ở nhóm chứng là 1,22±0,063 mmol/l, nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu là 1,080 ± 0,234 mmol/l, ở nhóm lọc máu chu kỳ là 1,180±0,140 mmol/l. Canxi ion ở nhóm lọc máu chu kỳ cao hơn nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tương tự như canxi ion, canxi toàn phần ở nhóm bệnh thận mạn điều trị lọc máu chu kỳ là 2,450 ± 0,244 mmol/l cao hơn nhóm chưa lọc máu là 2,010 ± 0,364 mmol/l với $p < 0,05$.

Cũng qua nghiên cứu, nồng độ phospho trung bình ở nhóm chứng là 1,28±0,226 mmol/l, ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu là 1,89±0,699 mmol/l, ở nhóm điều trị lọc máu chu kỳ là 2,030 ± 0,543 mmol/l. So với nhóm chứng nồng độ phospho máu ở 2 nhóm bệnh thận mạn cao hơn có ý thống kê, nhưng giữa 2 nhóm bệnh thận mạn LMCK và chưa lọc máu khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Nhóm lọc máu chu kỳ có tích canxi x phospho trung bình 5,11±1,999 $mmol^2/l^2$ cao hơn nhóm chưa lọc máu có tích số Ca x P trung bình là 3,72±1,313 $mmol^2/l^2$ rất có ý nghĩa thống kê.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Vĩnh Hưng năm 2009 tại bệnh viện Bạch Mai- Hà Nội trên 34 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối có nồng độ trung bình của canxi toàn phần là: 1,84±0,42 mmol/l, nồng độ trung bình của canxi ion hóa là: 0,84± 0,16 mmol/l đều thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thông kê. Nồng độ trung bình của phospho huyết tương là: 2,92±0,84 mmol/l cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thông kê [7].

Trong nghiên trên nhóm bệnh thận mạn điều trị lọc máu chu kỳ của Nguyễn Thị Hoa năm 2014 ở nhóm bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ, nồng độ phospho huyết tương là 2,09±0,46 mmol/L cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, nồng độ canxi toàn phần huyết tương là 2,11±0,20 mmol/L thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, tích số canxi - phospho huyết tương là 4,40±1,05 $mmol^2/l^2$. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ canxi, phospho, tích số canxi - phospho huyết tương đạt mục tiêu theo hướng dẫn của K/DOQI tương ứng là 58%, 30% và 33,3%. Có 26,3% bệnh nhân đạt cả 3 mục tiêu về nồng độ canxi TP, phospho, tích số canxi - phospho huyết tương, có 5,8% không đạt bất cứ mục tiêu nào [5].

Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015) cho thấy trong nhóm bệnh thận mạn ĐTBT nồng độ canxi máu trung bình là 2,07 ± 0,36 mmol/l,nồng độ phospho máu trung bình là 1,89 ± 0,57 mmol/l, tích số Ca x P trung bình là 3,84 ± 1,22 $mmol^2/l^2$. Trong nhóm LMCK nồng độ canxi, phospho, tích số Ca x P trung bình lần lượt là: 2,40 ± 0,27 mmol/l, 2,49 ± 0,82 mmol/l, 5,9 ± 1,73 $mmol^2/l^2$ cả 3 thông số đều cao hơn nhóm điều trị bảo tồn có ý nghĩa thống kê, đều này cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi [14].

Theo nghiên cứu của Vũ Lệ Anh và cộng sự trên 173 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn trước lọc máu chu kỳ. Nồng độ canxi huyết tương giảm dần theo sự suy giảm chức năng thận. Canxi huyết tương trung bình ở nhóm BTM giai đoạn 3 là 8,8 mg/dL; ở nhóm BTM giai đoạn 4 là 8,5 mg/dL; nhóm BTM giai đoạn 5 là 8,1 mg/dL (p=0,18). PTH huyết thanh tăng từ 47 pg/mL ở nhóm BTM giai đoạn 3; 89 pg/mL ở nhóm BTM giai đoạn 4 và 276 pg/mL ở nhóm BTM giai đoạn 5 (p<0,001) [1].

Võ Tam (2005) nghiên cứu rối loạn chuyển hóa canxi, phospho, PTH máu và kết quả điều trị bằng calcitriol ở bệnh nhân BTM, canxi ion hóa máu giảm (<1,02mmol/l) tỷ lệ 67,5%; phospho máu tăng (>1,5mmol/l) tỷ lệ 57,5%; Chỉ số Ca x P $mmol^2/l^2$ trong máu tăng nhẹ; sau 30 ngày điều trị bằng Calcitriol kết quả tốt. Cụ thể canxi mức bình thường từ 10% tăng lên 75%; phospho bình thường từ 37,5% tăng lên 60% [10].

Kết quả nghiên cứu của Ghosh và cộng sự năm 2012 cho thấy giảm canxi máu chiếm 56,41% và tăng phospho máu chiếm 64,10% ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị chưa lọc máu giảm canxi máu chiếm 54,95% và tăng phospho máu chiếm 70,27% ở nhóm lọc máu chu kỳ [25].

Nghiên cứu của Ana Pires năm 2017 trên 2507 bệnh nhân bệnh thận mạn, nồng độ canxi máu trung bình là 9,1 ± 0,6 mg/dl (2,27 ±0,15 mmol/l), nồng độ phospho máu là 3,5 ± 0,7 (1,17 ±0,23 mmol/l). Tuy nhiên nghiên cứu lại không so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm có lọc máu chu kỳ vào không có lọc máu chu kỳ [22].

Ở bệnh nhân bệnh thận mạn, sự thiếu hụt men 1α hydroxylase (của tế bào biểu mô ống thận) dẫn đến giảm tổng hợp 1,25 dihydroxy vitamin D, gây giảm hấp thu canxi từ ruột, hậu quả là giảm canxi trong máu. Mặc dù có đáp ứng bù trừ bằng cách tăng hấp thu canxi phụ thuộc gradient nồng độ, canxi

huyết tương vẫn giảm từ bệnh thận mạn giai đoạn 3. Giảm canxi sẽ kích thích hoạt động tuyến cận giáp để làm tăng hấp thu từ xương, tăng tái hấp thu canxi từ thận giúp ổn định nồng độ canxi trong máu, nhưng cơ chế này không đủ để giải thích cường tuyến cận giáp thứ phát rất thường gặp ở bệnh nhân bệnh thận mạn(16). Phospho huyết tương tăng dần theo tiến triển của suy giảm chức năng thận, và đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của cường tuyến cận giáp thứ phát(9,10,15). Cơ chế phức tạp bao gồm: (1) tăng phospho trực tiếp kích thích hoạt động của tuyến cận giáp; (2) sự tích tụ phospho làm tăng FGF-23 (cao 100 lần trên ngưỡng bình thường), yếu tố này ức chế sự tổng hợp 1,25 dihydroxy vitamin D, làm giảm canxi trong máu gây cường tuyến cận giáp; (3) phospho huyết tương tăng gây ức chế thụ thể nhạy cảm canxi có mặt trong tế bào tuyến cận giáp, ngoài ra còn gây đáp ứng điều chỉnh xuống của các thụ thể này. Tuyến cận giáp sẽ tăng tiết PTH ngay cả khi nồng độ canxi huyết tương trong ngưỡng bình thường.

Phospho (dưới dạng phosphat) rất quan trọng đối với cơ thể. Nó là bộ phận cấu thành của hệ xương, là yếu tố cơ bản trong vận chuyển và chuyển hóa năng lượng tại tế bào. Phosphat chiếm 1% thể trọng: Trong đó, hơn 80% lượng phosphat cơ thể là nằm trong xương - răng, chỉ khoảng 10% là tham gia vào các phức hợp hữu cơ và 10% gắn với protein, lipid, carbonat cũng như các phức hợp khác của cơ, máu. Phosphat hữu cơ là ion tích điện âm nội bào chủ yếu. Trong huyết tương, phosphat chủ yếu ở dạng vô cơ và chỉ chiếm một phần rất nhỏ (< 0,2% tổng lượng phosphat cơ thể). Thế nhưng, toàn bộ quá trình chuyển hóa phosphat trong cơ thể lại được điều hòa thông qua lượng nhỏ phosphat vô cơ này. Chính nó quyết định mức độ hấp thu phospho ở ruột, đào thải qua thận, sự vận chuyển qua lại của phospho giữa khoang trong và ngoài tế bào. Tăng phospho máu có liên quan với sinh bệnh học đáng kể trong

bệnh thận mạn, góp phần làm gia tăng tỷ lệ tử vong. Tăng phospho máu trong bệnh thận mạn gây cường cận giáp thứ phát, dẫn tới loạn sản xương. Nhiều nghiên cứu cho thấy, người bị bệnh thận giai đoạn cuối có xu hướng phát triển quá trình canxi hóa các mô mềm nhất là hệ tim mạch bao gồm canxi hóa mạch máu ngoại biên, mạch vành, van tim,.. Đây là thành phần quan trọng làm gia tăng khả năng mắc bệnh tim mạch trong bệnh thận mạn, một số nghiên cứu chứng minh tăng phospho máu là yếu tố nguy cơ tim mạch và tử vong độc lập trong bệnh thận mạn [17], [108].

Mất cân bằng phosphate trong bệnh thận mạn xảy ra rất phức tạp. Mất khả năng sản xuất calcitriol là yếu tố quan trọng dẫn đến giảm sự hấp thu Ca, giảm calci máu và kích thích tiết hormon tuyến cận giáp. Sự gia tăng nồng độ PTH làm giảm lượng phospho được lọc do suy giảm chức năng thận, ngoài ra bản thân khi phosphor tăng cao cũng ức chế mạnh hoạt động của protein vận chuyển của tế bào ống thận làm giảm khả năng đài thải.

4.1.2.3. Ure - Creatinin - Mức lọc cầu thận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ure máu trung bình ở nhóm BTM chưa lọc máu là 22,05 ± 10,948 mmol/l, ở nhóm lọc máu chu kỳ là 21,15 ± 4,429 mmol/l, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p >0,05. Về nồng độ creatinin máu trung bình ở nhóm điều trị lọc máu chu kỳ là 557,39 ± 270.150 micromol/l cao hơn so với nhóm BTM chưa lọc máu có nồng độ creatinin trung bình là 448,48 ± 289,124 micromol/l có ý nghĩa thống kê, Sự khác biệt về ure và creatinin giữa 2 nhóm bệnh thận mạn không chênh lệch nhau nhiều được giải thích là do trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu nhóm BTM giai đoạn 5 chiếm số lượng lớn vốn có nồng độ ure và creatinin trong máu rất cao, những bệnh nhân nầy hầu hết đã có chỉ định điều trị thay thế thận, nhưng do nhiều điều kiện khách quan nên chưa được điều trị

thay thế thận mà được điều trị nội khoa, hơn nữa trong nhóm lọc máu chu kỳ đã được lọc máu định kỳ nên nồng độ ure, creatinin giữa 2 nhóm chênh lệch nhau không nhiều, nhưng khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Từ nồng độ creatinin máu, chúng tôi tính giai đoạn bệnh thận mạn theo NKF-KDIGO năm 2012 trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu cho thấy rằng, có 20 bệnh nhân ở giai đoạn 3, 26 bệnh nhân ở giai đoạn 4 và 42 bệnh nhân ở giai đoạn 5, như vậy nhóm BTM giai đoạn 5 chiếm gần 50% trong nhóm BTM chưa lọc máu.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa năm 2014 trên 69 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ tai Bệnh viện đa khoa trung ương Thái Nguyên, Nồng độ ure, creatinin trung bình lần lượt là 20,4 ± 5,4 mmol/L và 712,4 ± 204,7 µmol/L [5]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Thủy năm 2011 cho thấy chỉ số ure đạt trung bình 68,3 mg/dl với độ lệch chuẩn 28,8 mg/dl (nhỏ nhất: 10,0, cao nhất: 107,0 mg/dl), nồng độ creatinin trong máu trung bình là 7,3 ± 4,9 mg/dl (nhỏ nhất: 1,1 mg/dl, cao nhất: 22,0 mg/dl). Từ đó, tác giả phân độ bệnh thận mạn thành các giai đoạn: giai đoạn 2 chiếm 4%, giai đoạn 3 chiếm 12%, giai đoạn 4 chiếm 16% và giai đoạn 5 chiếm 68% [12].

Nghiên cứu của Adejumo Oluseyi tại Nigeria trên 120 bệnh nhân bệnh thận mạn, tỷ lệ BTM giai đoạn 2 chiếm 10,8%, giai đoạn 3 chiếm 41,7%, giai đoạn 4 chiếm 36,7%, giai đoạn 5 chiếm 10,8% [20]. Nghiên cứu của Ana Pires trên 2507 bệnh nhân bệnh thận mạn, cho thấy 18,4% bệnh nhân giai đoạn 1, 16,9% bệnh nhân giai đoạn 2, 40,6% bệnh nhân giai đoạn 3, 24,1% bệnh nhân giai đoạn 4 [21].

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân ở các giai đoạn bệnh thận mạn khác với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Điểm khác biệt này do cách lấy mẫu, đối tượng nghiên cứu khác nhau giữa các nghiên cứu.

4.1.2.4. Nồng độ hormon PTH

Nồng độ trung bình hormon PTH trong các nhóm chứng, BTM chưa lọc máu và BTM lọc máu chu kỳ lần lượt là 37,74±114,893: 121,39±119,035: 171,73±205,29 pg/ml, nồng độ hormon PTH tăng dần theo độ nặng của bệnh thận mạn, có ý nghĩa thống kê với p< 0,05. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ PTH theo giới và theo nhóm tuổi trong các nhóm nghiên cứu. Số lượng bệnh nhân có nồng độ PTH > 150 pg/ml ở 2 nhóm BTM chưa lọc máu và đang lọc máu chu kỳ là tương đương nhau (theo bảng 3.12), đều này có thể lý giải do trong nhóm BTM chưa lọc máu có gần 50% bệnh nhân BTM ở giai đoạn 5.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân năm 2015 trên 186 người gồm 59 nhóm chứng, 61 bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và 66 bệnh thận lọc máu chu kỳ cho thấy nồng độ hormon PTH trên 3 nhóm lần lượt là 23,09±9,58: 228,05 ± 172,55: 324,64 ± 287,23 pg/ml. Có sự khác biệt nồng độ PTH theo giới tính trong đó ở nữ có nồng độ PTH cao hơn nam giới, điều này khác với nghiên cứu của chúng tôi [14].

Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Thủy năm 2011 trên 40 bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108 có nồng độ hormon PTH trung bình là 100,10 ± 100,08 pg/ml [12].

Theo nghiên cứu của Hamdy Sliem năm 2011 trên 46 bệnh nhân bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ có nồng độ PTH trung bình là 296,3 ± 56,1 pg/ml [36]. Theo nghiên cứu của De Boer năm 2002 trên 218 bệnh nhân với mức lọc cầu thận trung bình 34 ml/ph/1,73m^2 có nồng độ hormon PTH trung bình là 146 ± 139 pg/ml [49].

Theo kết quả nghiên cứu của Levin.A trên 1814 bệnh nhân chia thành 3 nhóm với mức lọc cầu thận > 60 ml/ph, 59-30 ml/ph và < 30 ml/ph có nồng

độ PTH trung bình lần lượt là 46,4 ± 28,11 pg/ml, 71,7 ± 59,08 pg/ml và 185,5 ± 159 pg/ml [16].

Như vậy so với các nghiên cứu khác nhau của các tác giả trong và ngoài nước nồng độ PTH có khác với nghiên cứu của chúng tôi điều này có thể lý giải do đối tượng nghiên cứu khác nhau, số lượng mẫu nghiên cứu, chủng tộc, thời gian mắc bệnh, thời gian lọc máu chu kỳ, và điều kiện điều trị nội khoa bảo tồn khác nhau.

4.1.2.5. Nồng độ Vitamin D (25OH D_3)

Trong ti lạp thể của tế bào biểu mô thận có men 25(OH)D-1α - hydroxylase chuyển 25OH D_3 thành 1α,25$(OH)_2D_3$ (1α,25-dihydroxyvitamin D_3), chất này có vai trò quan trọng trong điều hoà canxi và phospho máu. Ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn do thận tạo ra không đủ 1a,25$(OH)_2D_3$ do đó thường làm nồng độ canxi máu giảm. Khi nồng độ canxi máu giảm kéo dài sẽ gây hiệu ứng phản hồi (feedback) gây cường cận giáp thứ phát làm tăng nồng độ canxi máu và gây bệnh xương. Khi mức canxi trong máu quá thấp, tuyến cận giáp sẽ tăng tiết ra hóc môn PTH nhiều hơn, làm cho canxi bị rút bớt từ xương đưa vào trong máu. Quá nhiều hormon PTH có thể làm cho xương yếu đi và dễ gãy, người ta gọi đây là hiện tượng loạn dưỡng xương do thận. Một số yếu tố khác ảnh hưởng đến sự giảm sản xuất vitamin D3 ở bệnh thận mạn như tình trạng toan chuyển hóa, các bệnh thận mạn, sự giảm protid máu và tình trạng tăng phospho máu. Những nguyên nhân vừa được đề cập ở trên sẽ gây ra cường tuyến cận giáp thứ phát, cường tuyến cận giáp thứ phát lại tiếp tục gây giảm canxi máu và tăng phospho máu hình thành vòng xoắn bệnh lí trong bệnh nhân bệnh thận mạn, do đó vitamin D đóng vai trò rất quan trọng trong bệnh thận mạn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ trung bình vitamin D ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ là 21,61±5,873 ng/ml, thấp hơn nhóm bệnh nhân

BTM chưa lọc máu là 22,53±11,222 ng/ml nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Tuy nhiên, nồng độ vitamin D trung bình ở 2 nhóm bệnh thận mạn đều thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Từ Bảng 3.14 và 3.15 chúng tôi nhận thấy nồng độ vitamin D giữa hai giới nam nữ và theo độ tuổi trên và dưới 60 tuổi trong nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Wei Chen và cộng sự năm 2016 trên 20 bệnh nhân bệnh thận mạn với độ lọc cầu thận trung bình 32,9 ± 8,9 ml/ph/1,73 m^2 có nồng độ Vitamin D trung bình là 36 ±13 ng/ml điều này khác với kết quả của chúng tôi do nhóm nghiên cứu của chúng tôi đa số là bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ và BTM chưa lọc máu chủ yếu ở giai đoạn 4-5 với mức lọc cầu thận < 30ml/ph/ 1,73 m^2 [113]. Trong nghiên cứu của Muras trên 26 bệnh nhân suy thận mạn, nồng độ vitamin D là 4.89 ± 3.28 pg/ml.

Trong nghiên cứu của Ahmed Fayed trên 100 bệnh nhân BTM giai đoạn 3-5, về sự đề kháng insulin trong bệnh thận mạn, nồng độ vitamin D trung bình là 16,8 ± 6,5 ng/ml thấp hơn rất có ý nghĩa thống kê với p< 0,001 khi so với nhóm chứng có nồng độ vitamin D trung bình là 36,6 ± 3,4 ng/ml [21]. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

4.2. ĐẶC ĐIỂM NỒNG ĐỘ FGF-23

Trong nghiên cứu, nồng độ FGF-23 trung bình và trung vị ở nhóm chứng là 32,53 ± 9,803 và 29,19(14,1-58,1) pg/ml, ở nhóm BTM chưa lọc máu là 333,01 ± 243,02 và 263,36(62,8-1063,9) pg/ml, ở nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ là 717,66 ±357,36 và 708,55(85,6-1403,7) pg/ml. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm với p < 0,05.

Hiện qua tham khảo, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về FGF- 23 trên bệnh nhân bệnh thận mạn.

Trong một vài nghiên cứu nước ngoài chỉ ra nồng độ FGF-23 tăng ở bệnh nhân bệnh thận mạn so với nhóm chứng là người khỏe mạnh. Tuy nhiên

mức độ tăng FGF-23 rất khác nhau giữa các nghiên cứu, phụ thuộc vào nhiều yếu tố như mức lọc cầu thận, phospho, vitamin D.

Theo nghiên cứu của Lukaszyk năm 2015 trên 84 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn (2-3 cho thấy nồng độ FGF-23 có trung vị là 46 (32-60) pg/ml cao hơn nhóm chứng có trung vị là 13,5 (11-17) pg/ml có ý nghĩa thống kê với p< 0,001 [33]. Trong nghiên cứu về mức độ đề kháng insulin ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 của Fayed năm 2018 trên 100 bệnh nhân, cho thấy nồng độ trung bình của FGF-23 là 234,1 ± 23 pg/ml, trung vị là 235pg/ml cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, p< 0,01 kết quả này tương tự nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu của chúng tôi (bệnh thận mạn giai đoạn 3-5) có trung vị là 263,36 pg/ml [21].

Theo nghiên của của Li J.-X năm 2018 trên 128 bệnh nhân BTM giai đoạn 1 đến 5 có nồng độ FGF-23 trung bình là 337,4 ± 67,3 pg/ml trong đó nhóm BTM giai đoạn 4 có nồng độ FGF-23 trung bình là 203,4 ± 21,3 pg/ml và giai đoạn 5 là 317,5 ± 21,7 pg/ml [52]. Theo nghiên cứu của Westerberg năm 2007 trên 72 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1-5 có nồng độ FGF-23 trung bình là 235 ± 367 pg/ml trong đó, nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 3 thì nồng độ FGF-23 trung bình là 56 ± 31 pg/ml, bệnh thận mạn giai đoạn 4 là 266 ± 315 pg/ml và bệnh thận mạn giai đoạn 5 là 702 ± 489 pg/ml, theo kết quả từ bảng 3.21 trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quản khá tương đồng [84].

Từ kết quả của nghiên cứu, theo bảng 3.23, 3.24, 3.25 và 3.26 nồng độ FGF-23 tăng rất cao, có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có tăng nồng độ phospho, tích số Ca x P, PTH và Vitamin D giảm, đều này cũng tương tự các nghiên cứu của Westerberg và của Li J.-X.

Theo kết quả bảng 3.23 ta thấy nồng độ FGF-23 trung bình tăng cao có ý nghĩa hơn ở nhóm LMCK so với nhóm chưa lọc máu ở phân lớp PTH trên và

dưới 150 pg/ml, đều này chứng tỏ ưu điểm của FGF-23 so với PTH, như kết quả bảng 3.12 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh nồng độ PTH trung bình giữa 2 nhóm BTM chưa lọc máu và LMCK trong phân lớp nồng độ PTH từ <150 và trên 150 pg/ml.

Nồng độ FGF-23 tăng cao tương ứng với nồng độ canxi toàn phần, phospho và canxi ion, vitamin D giảm, mức lọc cầu thận ước tính thấp. Trong các nghiên cứu đã công bố trên thế giới hiện nay, chúng tôi nhận thấy nồng độ FGF-23 trong huyết thanh liên quan đến các thông số sinh hóa khác nhau ở các giai đoạn bệnh thận mạn với các mức độ khác nhau của chức năng thận. Tương đồng với các báo cáo trước đây, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy rằng FGF-23 được tăng lên ở các giai đoạn sau của bệnh thận mạn và FGF-23 gia tăng đáng kể ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 4 trở lên.

Các thành viên của họ các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi có các hoạt động sinh học đa dạng, bao gồm vai trò trong sự hình thành mạch, giảm thiểu, biệt hóa tế bào, phát triển, di chuyển tế bào và sửa chữa tổn thương mô. FGF-23 chủ yếu được sản xuất trong các tế bào xương và nguyên bào xương, nhưng nó cũng được biểu hiện với số lượng nhỏ trong các xoang tĩnh mạch của xương, nhân vùng bụng-bên đồi thị của não, tuyến ức và hạch bạch huyết. Các hoạt động sinh lý cơ bản của FGF-23 được trung gian thông qua phức hợp FGFR-α-klotho trong ống thận và bao gồm ức chế tái hấp thu phosphate ở ống thận thông qua việc ức chế chất vận chuyển natri photphat và giảm mức lưu thông 1,25 $(OH)_2$ D thông qua ức chế cytochrom *P* -450 (Cyp) 27b1 để giảm sản xuất và kích thích Cyp24A1 để tăng sự thoái hóa của nó. Các hoạt động trên thận khác của FGF-23 bao gồm kích thích tái hấp thu natri ở ống thận và canxi, ức chế phiên mã α-klotho và mene chuyển đổi angiotensin 2 ở thận, cùng với canxi và 1,25 $(OH)_2$ D, là một yếu tố kích thích quan trọng trong sản xuất FGF-23.

Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (FGF-23) có trọng lượng phân tử 32kDa. Vai trò chính của FGF23 là điều chỉnh phospho và ức chế chuyển đổi 25-hydroxyvitamin D thành dạng hoạt động 1,25-dihydroxyvitamin D bằng cách tăng bài tiết phospho qua nước tiểu. Việc giảm 1,25-dihydroxyvitamin D có thể dẫn đến tăng hấp thu phospho trong đường tiêu hóa, từ đó gây ra hội chứng cường cận giáp thứ phát. Vì thế, nồng độ bình thường của FGF-23 có vai trò quan trọng trong việc duy trì chức năng bình thường của trục nội tiết trong cơ thể người. Hơn nữa, nó cũng hữu ích trong việc duy trì sự khoáng hóa xương khỏe mạnh và chuyển hóa canxi-phospho. Tuy nhiên, sự cân bằng trên bị rối loạn ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Khi độ lọc cầu thận giảm đáng kể ở bệnh nhân bệnh thận mạn, nồng độ FGF-23 trong huyết thanh sẽ tăng lên, dẫn đến tăng bài tiết phospho, từ đó gây ra các rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân BTM. Các nghiên cứu trước đây cũng cho thấy nồng độ FGF-23 huyết thanh cao có mối tương quan nhất định với sự xuất hiện của các biến cố tim mạch bao gồm: phì đại thất trái, bệnh tim thiếu máu cục bộ, đột quỵ, suy tim, rung nhĩ,…

FGF-23 còn là yếu tố dự báo rất mạnh đối với sự tiến triển của bệnh thận mạn. Thật vậy, trong nghiên cứu đoàn hệ công bố năm 2007 trên tạp chí thận học Hoa Kỳ, với 227 bệnh nhân BTM được đánh giá nồng độ FGF-23 huyết thanh và các biến số khác tham gia vào quá trình chuyển hóa canxi-phosphate, sau đó theo dõi dọc được 177 bệnh nhân trong thời gian trung bình 53 tháng để đánh giá tiến triển của bệnh thận. Kết quả cho thấy một mối tương quan nghịch đáng kể giữa mức lọc cầu thận và FGF-23 với p= 0,001, trong đó 65 bệnh nhân đã tăng gấp đôi lượng creatinin huyết thanh, mức lọc cầu thận thấp hơn đáng kể so với mức cơ bản, và mức độ cao hơn đáng kể của PTH và FGF-23, phospho huyết thanh (p=0,001). Phân tích hồi quy Cox cho thấy FGF-23 là yếu tố độc lập dự đoán tiến triển của BTM sau khi điều chỉnh

theo tuổi, giới tính, MLCT, protein niệu, nồng độ canxi, phospho và hormone tuyến cận giáp [28].

Ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ, nồng độ FGF-23 tăng dần theo thời gian, và tăng trên 1000 lần so với mức bình thường. Mặc dù một số các nghiên cứu cho thấy các mảnh đầu tận C bất hoạt của FGF-23 tích lũy trong BTM giai đoạn cuối và các báo cáo khác cho thấy hầu như toàn bộ FGF-23 lưu thông là nguyên vẹn về mặt sinh học, các phân tích sử dụng các xét nghiệm FGF-23 nguyên vẹn đã khẳng định được nồng độ tăng lên rõ rệt. Điều này có khả năng là do sự kết hợp của tăng sản xuất xương FGF-23 và giảm suy thoái, nhưng đào thải qua thận hoặc lọc máu không có đóng góp có ý nghĩa cho việc giảm nồng độ lưu thông trong máu. Thật vậy, cơ chế FGF23 được loại bỏ khỏi lưu thông, và ở đâu và làm thế nào nó bị suy thoái vẫn chưa được biết rõ.

Rối loạn trục phospho/vitamin D được coi là một trong những bước quan trọng trong sự tiến triển của bệnh thận mạn, chịu trách nhiệm cho bệnh lý tim mạch. Khi nồng độ phospho cao trong huyết thanh có thể dẫn đến tỷ lệ tử vong của bệnh nhân BTM tăng đáng kể, FGF-23 có thể được coi là một trong những chỉ số để chỉ ra khả năng có bệnh lý tim mạch trong bệnh thận mạn. Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy có mối liên hệ của FGF-23 đối với tăng huyết áp, suy tim và rối loạn nhịp tim. Người ta đã nhận thấy rằng vai trò của FGF-23 trong việc thúc đẩy bệnh tim mạch thực chất là thông qua việc kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, thúc đẩy tái hấp thu natri ở ống lượn xa, dẫn đến huyết áp tăng cao, gây ra chứng phì đại cơ tim và rối loạn nhịp tim. FGF-23 có thể điều chỉnh sự cân bằng giữa phospho cơ thể và vitamin D ở một mức độ nhất định [73]. Tuy nhiên, nó có thể gián tiếp kích thích sự xuất hiện của bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

Qua nghiên cứu đường cong ROC, chúng tôi nhận thấy FGF-23 có trị cao hơn hẳn PTH trong việc dự báo các rối loạn khoáng xương, với diện tích dưới đường cong 0,891 trong việc dự báo tăng nồng độ canxi toàn phần, 0,819 trong việc dự báo tăng nồng độ phospho máu và 0,849 trong việc tăng tích số canxi x phospho.

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ FGF-23 VÀ ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.3.1. Liên quan - tương quan FGF-23 với các yếu tố đặc điểm chung

- Tuổi

Theo bảng kết quả 3.17 thì nồng độ FGF-23 trung bình ở các bệnh nhân trên và dưới 60 tuổi ở cả 3 nhóm chứng, bệnh thận mạn chưa lọc máu và bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Theo bảng 3.26 thì nồng độ FGF-23 trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu không có tương quan có ý nghĩa thống kê với yếu tố tuổi nhưng trong nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với hệ số tương quan r= - 0,295 và p > 0,05.

Theo kết quả nghiên cứu của Yaghoubi năm 2016 trên 80 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu cho thấy nồng độ FGF-23 không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với tuổi [34]. Trong nghiên cứu của Weber công bố năm 2003 kết quả ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối cho thấy FGF-23 cũng không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với yếu tố tuổi [107]. Trong công bố của Li.J.-X năm 2018 trên 128 bệnh nhân bệnh thận mạn từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 cho thấy nồng độ FGF-23 không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với tuổi [52].

Theo tác giả Guillaume Jean (2009) nghiên cứu 219 bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ tại Pháp cho thấy nồng độ FGF-23 liên quan tuyến tính với tuổi bệnh nhân, với hệ số tương quan r^2= -0,02, p= 0,04.

Trong kết quả nghiên cứu tại Italia của Rodelo-Haad năm 2018 trên đối tượng bệnh nhân lọc máu chu kỳ về kiểm soát nồng độ phospho làm giảm FGF-23, cho thấy rằng FGF-23 có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với tuổi với hệ số tương quan r = -0,25, p < 0,01 [27].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi có kết quả giống với các nghiên cứu của Rodelo tại Italia, Guillaume Jean tại Pháp về mối tương quan nghịch cũng như hệ số tương quan có sự tương đồng. Tuy nhiên có sự khác biệt các nghiên cứu của Yaghoubi, Weber, Li.J.-X. Điều này cho thấy, mối liên quan giữa FGF-23 và tuổi vẫn còn đang tranh cãi.

FGF-23 là một protein đa chức năng, tham gia điều hòa hoạt động của nhiều quá trình trong cơ thể nhờ cân bằng nội mô, ngăn chặn quá trình xơ hóa ở phổi, duy trì và tăng sinh tế bào thần kinh, chữa lành xương bị tổn thương, kích thích hình thành tế bào bạch cầu, kích thích sự tăng trưởng của tế bào cơ mềm, sữa chửa vết thương. Yếu tố điều hòa FGF-23 tạo ra từ tủy xương và cần các cơ chất cân thiết đặc biệt là protein, có thể lí giải do nồng độ protein ở người trẻ tuổi lớn hơn, có thể ở bệnh nhân lớn tuổi, hoạt động của tủy xương không còn được tốt, sự tái tạo xương ở người lớn tuổi càng giảm, sự đáp ứng với thay đổi các chất khoáng xương không được tốt nên nồng độ FGF-23 thấp hơn ở bệnh nhân lớn tuổi.

- BMI

Theo kết quả từ bảng 3.26 và 3.30 trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy rằng BMI không có tương quan với nồng độ FGF-23 ở cả 2 nhóm điều trị với p >0,05.

Trong nghiên cứu của Yaghoubi và cộng sự năm 2016 trên 80 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu, nồng độ FGF-23 không có mối tương quan với BMI (p=0,75) [34].

Nghiên cứu của Montford trên 654 bệnh nhân bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ, BMI không có mối liên quan tuyến tính với nồng độ FGF -23, tuy nhiên khi điều chỉnh các yếu tố bao gồm tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, phospho máu, vitamin D, PTH thì cho thấy nồng độ FGF-23 cao có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với BMI thấp với r= -0,31, p= 0,008 [58].

Cũng trong nghiên cứu của Jiayi Yan năm 2017 trên 180 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 cho thấy LogFGF-23 có tương quan nghịch với BMI với hệ số tương quan r= -0,15, p=0,045 [56].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi khác với các nghiên cứu trên. Sự khác biệt này có thể do thiết kế nghiên cứu cũng như đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 2 nhóm, xét chung và riêng từng nhóm.

4.3.2. Liên quan FGF-23 với các yếu tố sinh hóa

- Canxi máu, phospho, tích số Ca x P

Qua kết quả nghiên cứu, nồng độ FGF-23 trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu không có mối liên quan tuyến tính với nồng độ canxi ion, canxi toàn phần, phospho và tích số Ca x P, tuy nhiên trong nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ thì nồng độ FGF-23 có tương quan thuận với nồng độ canxi ion, canxi toàn phần. Phospho và tích số Ca x P rất có ý nghĩa thống kê p < 0,001, trong đó canxi toàn phần và tích số Ca x P có hệ số tương quan mạnh nhất (r= 0,545 và 0, 433).

Cũng theo tác giả Rodelo tại Italia, trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ, Ln (FGF-23) có liên quan tuyến tính với nồng độ phospho với r= 0,61 và p<0,001 nhưng không có mối liên quan tuyến tính với canxi ion với r=0,03 và p=0,7 [27]. Tác giả Tarek Zakaria El Baz năm 2017 nghiên cứu ở 60 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ cho thấy rằng FGF-23 có liên quan và tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với phospho máu (r= 0,623,

p<0,001), canxi (r=0,534, p<0,001) và tích số canxi x phospho (r=0,412, p=0,001) [104].

Theo tác giả Westerberg năm 2007 nghiên cứu ở 72 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1-5 cho thấy nồng độ FGF-23 có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với phospho máu (r=0,69, p<0,001) nhưng không có tương quan với nồng độ canxi máu [84]. Trong nghiên cứu Jiayi Yan năm 2017 về mối liên hệ giữa FGF-23 với rối loạn lipid máu và xơ vữa động mạch cảnh ở bệnh nhân bệnh thận mạn bệnh nhân bệnh thận giai đoạn 3 - 5 cho thấy logFGF-23 có tương quan thuận với canxi máu (r= 0,37), phospho máu (r = 0,57) và tích số canxi x phospho (r = 0,64) với p <0,001 [56].

Như vậy, kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả khác trên thế giới, tuy nhiên ở trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu của chúng tôi kết quả còn khác biệt, điều này có thể do số lượng mẫu nghiên cứu còn nhỏ, khác biệt trong số lượng bệnh nhân ở các giai đoạn bệnh thận mạn.

- PTH

Qua nghiên cứu, FGF-23 không có mối liên quan tuyến tính với nồng độ PTH có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu và lọc máu chu kỳ. Nhưng PTH có tương quan thuận với nồng độ phospho, tích số Canxi- phospho, ure, creatinin và tương quan nghịch với nồng độ canxi ion, canxi toàn phần, mức lọc cầu thận có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu.

Theo nghiên cứu của Jiayi Yan năm 2017 thì Log FGF-23 có tương quan thuận với logPTH với r= 0,35, p< 0,001 [56]. Nghiên cứu của Sliem Hamdy năm 2011 trên 46 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ, nồng độ

FGF-23 có tương quan thuận với PTH (r= 0,6; p= 0,001), PTH có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với phospho máu (r= 0,7; p=0,001) và tương quan nghịch với canxi máu (r=-0,6; p=0,001) [36].

Nhưng trong nghiên cứu Yaghoubi năm 2016 trên 80 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu tại Tehran- Iran cho thấy nồng độ FGF-23 không có tương quan có ý nghĩa thống kê với PTH (r = -0,12 với p= 0,28) [34]. Theo nghiên cứu của Westerberg (2007) trên 72 bệnh nhân BTM giai đoạn 1-5 thì logFGF-23 có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với PTH (r=0,56; p<0,001) nhưng phân tích trong nhóm BTM giai đoạn 4-5 thì mối tương quan này không có ý nghĩa thống kê (r=0,17: p=0,35) [84].

Như vậy, phân tích từ kết quả của các nghiên cứu khác nhau trên thế giới cho thấy kết quả về PTH còn khá khác biệt giữa các nghiên cứu.

- Vitamin D (25OH D_3)

Qua nghiên cứu ở 2 nhóm đối tượng bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy nồng độ FGF-23 không có liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ vitamin D. Trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu nồng độ Vitamin D tương quan thuận với nồng độ canxi toàn phần và tương quan nghịch với nồng độ phospho, tích số canxi- phospho có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu của Yaghoubi 2017 trên 80 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu, FGF-23 cũng không có mối liên quan và tương quan có ý nghĩa thống kê với Vitamin D (r=-0,19;p=0,33) [34]. Tương tự như vậy, nghiên cứu của Westerberg trên 72 bệnh nhân BTM chưa lọc máu cho thấy FGF-23 không có liên quan tuyến tính với nồng độ vitamin D có ý nghĩa thống kê [84].

Theo kết quả nghiên cứu của Montford năm 2013 trên 654 bệnh nhân bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ cũng cho thấy không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 và Vitamin D [58]. Trong nghiên

cứu của Yasin ở 81 bệnh nhân từ 2 đên 25 tuổi bệnh thận mạn, nồng độ FGF-23 không có tương quan với vitamin D có ý nghĩa thống kê (r = 0,0554; p= 0,6253) [17].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới.

4.3.3. Phân tích hồi quy tuyến tính giữa FGF-23 và các yếu tố

Qua khảo sát hồi quy tuyến tính đơn biến của các yếu tố trong nhóm BTM chưa lọc máu gồm tuổi, BMI, Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, canxi toàn phần, phospho, canxi x phospho, PTH, Vitamin D, creatinin, MLCT lên sự thay đổi của nồng độ FGF-23 cho thấy ure, creatinin, MLCT là 3 yếu tố ảnh hưởng lên LogFGF-23 nhiều nhất, có ý nghĩa thống kê, trong đó MLCT có ảnh hưởng nhiều nhất với hệ số tương quan R^2= 0,306. Khi khảo sát hồi quy đa biến, Phương trình hồi quy đa biến dự báo nồng độ FGF-23 là:

Log10 FGF-23CLM = 2,374 - 0,008 (Ure) - 0,02(MLCT).

Với hệ số tương quan R^2 =0,597 mô hình hồi quy đa biến này giải thích được 59,7% sự thay đổi của LogFGF-23 với p<0,0001.

Tương tự như vậy ở nhóm BTM lọc máu chu kỳ, khi xét hồi quy tuyến tính đơn biến cho thấy chỉ có nồng độ canxi toàn phần, phospho, canxi x phospho và tuổi ảnh hưởng lên nồng độ FGF-23 có ý nghĩa thống kê. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến cho thấy phương trình hồi quy tuyến tính đa biến dự báo nồng độ FGF-23 là:

Nồng độ FGF-23 LMCK = -4241,48+ 14,127 (HATT) + 954,984 (CaTP).

Với hệ số tương quan R^2= 0,579 mô hình hồi quy đa biến này giải thích được 57,9% sựu thay đổi nồng độ FGF-23.

Qua nghiên cứu của tác giả Vervloet và cộng sự năm 2012 trên 604 bệnh nhân bệnh thận mạn từ trung bình đến nặng cho thấy mức lọc cầu thận,

phospho máu, logarit nồng độ PTH (lnPTH), mắc bệnh đái tháo đường, hút thuốc lá, protein niệu là các yếu tố ảnh hưởng lên logarit nồng độ FGF-23 (logFGF-23) có ý nghĩa thống kê [74].

Theo nghiên cứu của Liesbeth Viaene năm 2012 [68] trên 35 bệnh nhân bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ bằng thẩm phân phúc mạc cho thấy khi phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến với lnFGF-23 là biến phụ thuộc thì các yếu tố phospho máu, canxi máu, vitamin D và chức năng thận tồn lưu có ảnh hưởng nhiều nhất về dự báo thấy đổi lnFGF-23 trong đó phospho máu dự báo 40% sự thay đổi lnFGF-23. Khi phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với các biến độc lập là phospho máu, canxi máu, vitamin D, chức năng thận tồn lưu, tuổi, giới thì mô hình hồi quy đa biến nỳ có hệ số tương quan R^2= 0,69, có nghĩa là giải thích được 69% sự thay đổi của lnFGF-23.

Theo kết quả khi nghiên cứu về FGF-23 của Yasuo Imanishi tại Osaka-Nhật Bản năm 2004 trên 158 bệnh nhân nam giới bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ, khi phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với FGF-23 là biến phụ thuộc còn biến độc lập là các yếu tố tuổi, thời gian lọc máu, phospho máu, PTH, canxi, Kt/V cho thấy mô hình hồi quy tuyến tính có hệ số tương quan R^2= 0,532, có nghĩa là giải thích được 53,2% sự thay đổi của nồng độ FGF-23 [115].

Trong một nghiên cứu khác của Maarten W Taal công bô năm 2014 trên 1664 bệnh nhân bệnh thận mạn với mức lọc cầu thận trung bình là 53 ml/ph/1,73m^2 sự biến đổi LogFGF-23 bị ảnh hưởng nhiều nhất của các biến độc lập là LogPTH, LogVitD, Canxi, phospho, MLCT, và BMI với hệ số tương quan R^2=0,23 [70].

Theo tác giả Thomas J Weber năm 2003 cho thấy trên bệnh nhận bệnh thận mạn giai đoạn cuối, khi phân tích hồi quy tuyến tính đa biến cho thấy nồng độ FGF-23 được lý giải tốt nhất bởi tích số Ca x P với hệ số tương quan R^2= 0,51 và p=0,004 [107]. Trong nghiên cứu của Wei Chen và cộng sự năm

2016 trên 20 bệnh nhân bệnh thận mạn, các yếu tố 1,25-OH vitamin D, phospho máu và phospho niệu là yếu tố độc lập dự báo sự thay đổi nồng độ FGF-23 có ý nghĩa thống kê [113].

Tác giả Shahanas Chathoth năm 2015 nghiên cứu ở 89 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 cho thấy mức lọc cầu thận, creatinin và phospho máu là các yếu tố độc lập dự đoán sự biến đổi nồng độ FGF-23 có ý nghĩa thống kê trong mô hình hồi quy tuyến tính [92].

Như vậy theo các nghiên cứu khác nhau trên thế giới đã công bố, mặc dù đối tượng nghiên cứu có khác nhau về mức độ bệnh thận mạn, lọc máu chu kỳ hay chưa lọc máu, số lượng cỡ mẫu nhưng nhìn chung đều có kết quả khá giống nhau về FGF-23 đó là các yếu tố khoáng xương gồm phospho máu, canxi máu, tích số Ca x P là những yếu tố có ảnh hưởng lớn nhất trên sự biến đổi nồng độ FGF-23. Điều này khá tương đồng với kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi.

4.4. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Để đánh giá một cách toàn diện về FGF-23 thì cần nghiên cứu trên tất cả khía cạnh, tuy nhiên với điều kiện nghiên cứu còn hạn chế, chúng tôi nhận thấy còn một số hạn chế chưa được nghiên cứu đó là:

- Nồng độ FGF-23 trên nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 1-2
- Ảnh hưởng của FGF-23 trên sự tiến triển của bệnh thận mạn
- Ảnh hưởng của FGF-23 lên hiện tượng canxi hóa ngoài xương
- Giá trị tiên lượng của FGF-23 trên tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ và chưa lọc máu.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ FGF-23 huyết thanh và các mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng, rối loạn khoáng xương ở 213 người bao gồm 64 người khỏe mạnh làm nhóm chứng và 149 bệnh nhân bệnh thận mạn (88 chưa lọc máu chu kỳ và 61 lọc máu chu kỳ), điều trị nội trú tại khoa Nội Thận- Cơ xương khớp và Khoa Thận nhân tạo Bệnh viện trung ương Huế từ tháng 09 năm 2015 đến tháng 12 năm 2016, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Nồng độ FGF-23 huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu chu kỳ và lọc máu chu kỳ

- Nồng độ FGF-23 huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 chưa lọc máu là 333,01 ± 243,02 pg/ml, trung vị 263,36 (62,8-1063,9) cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, p<0,001.

- Nồng độ FGF-23 huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ là 717,66 ± 357.36 pg/ml, trung vị 708,55 (85,6- 1403,7) cao hơn nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, p<0,001.

- Nồng độ FGF-23 huyết thanh tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Nồng độ FGF-23 huyết thanh không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 giới nam - nữ trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu và lọc máu chu kỳ.

2. Mối liên quan và tương quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với một số yếu tố lâm sàng (tuổi, BMI, huyết áp), khoáng xương (canxi, phospho, vitamin D, PTH) và mức lọc cầu thận

- Chưa tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với một số yếu tố lâm sàng (tuổi, BMI, huyết áp) trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu. Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa

thống kê giữa nồng độ FGF- 23 và tuổi trong nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ với hệ số tương quan r= -0,295 và p <0,05.

- Nồng độ FGF-23 huyết thanh tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ ure, creatinin và tương quan nghịch với mức lọc cầu thận trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu. Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 với nồng độ canxi toàn phần, phospho và tích số canxi- phospho trong nhóm bệnh thận mạn LMCK.

- Nồng độ FGF-23 huyết thanh có giá trị dự báo tăng nồng độ phospho máu có ý nghĩa thống kê với diện tích dưới đường cong 0,819, dự báo tăng nồng độ canxi toàn phần với diện tích dưới đường cong là 0,891.

- Nồng độ ure, creatinin và mức lọc cầu thận là 3 yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất trên nồng độ FGF-23 huyết thanh trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu, sự thay đổi nồng độ ure, creatinin và mức lọc cầu thận giải thích được lần lượt 30,6% và 29,5% và 11,2% sự thay đổi nồng độ FGF-23 với mức ý nghĩa p< 0,05.

- Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến trên nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu cho kết quả:

Log10 FGF-23 CLM = 2,374 - 0,008 (Ure) - 0,02(MLCT).

- Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến trên nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ cho kết quả:

Nồng độ FGF-23 LMCK = -4241,48+ 14,127 (HATT) + 954,984 (CaTP).

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả nghiên cứu này, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị như sau:

1. Cần nghiên cứu sâu hơn về chỉ số FGF-23 huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn với cỡ mẫu lớn hơn. Cần đưa xét nghiệm dấu ấn sinh học này vào để dự báo sớm giai đoạn suy thận và bổ sung cho các chỉ định điều trị.

2. Cần mở rộng thêm nghiên cứu về FGF-23 huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn trên nhiều đối tượng khác: bệnh thận mạn giai đoạn sớm trước giai đoạn 3, lọc máu chu kỳ bằng thẩm phân phúc mạc, trước và sau ghép thận từ đó có một kết quả toàn diện hơn về nồng độ FGF-23 huyết thanh ở các nhóm bệnh nhân này.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Hữu Vũ Quang, Võ Tam, "Vai trò của FGF-23 trong rối loạn khoáng xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn", Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 6, số 3 - tháng 7/2016.
2. Nguyễn Hữu Vũ Quang, Võ Tam, "Nghiên cứu nồng độ FGF-23 huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn", Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 10, số 2, tháng 4/2020.
3. Nguyễn Hữu Vũ Quang, Võ Tam, "Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn", Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 10, số 3, tháng 7/2020.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Vũ Lệ Anh, Nguyễn Thành Tâm và Trần Thị Bích Hương (2010), "Rối loạn chuyển hóa canxi, phospho và PTH ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn trước chạy thận nhân tạo ". Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 14 (1), 407 - 413.
2. Hoàng Bùi Bảo (2004), "Nghiên cứu chức năng tuyến cận giáp ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 4 chưa được lọc máu chu kỳ", *Y học thực hành, 12*, tr 37-39.
3. Nguyễn Gia Bình và Phan Thị Thanh Hải (2010), "Nghiên cứu hàm lượng canxi, phospho, parathyroid hormon và hoạt độ phosphatase toàn phần trong huyết thanh của bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn III và IV", *Y học Việt Nam*, số 2, tr. 77-84.
4. Bộ Y tế (2014), "Quyết định về việc ban hành tài liệu hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành hóa sinh" Số: 320 /QĐ-BYT Hà Nội, ngày 23 tháng 01 năm 2014.
5. Nguyễn Thị Hoa (2014), "Nồng độ phospho và canxi huyết tương ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ tại bệnh viện đa khoa trung ương thái nguyên", *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 86 (1), tr. 7-14.
6. Hội Tim mạch Việt Nam/ Phân Hội THAVN (2018), "*Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp ở người lớn VNHA/VSH 2018*".
7. Nguyễn Vĩnh Hưng (2009), "Nghiên cứu biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm rối loạn canxi- phospho ở bệnh nhân suy thận mạn tính", *Y học thực hành,* số 7, tr.47-49.
8. Nguyễn Hữu Nhật (2012), "Nghiên cứu rối loạn chuyển hóa calci, phospho và parathyroid hormon ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối", *Tạp chí Tin học Y Dược*, số 5, tr. 36-40.

9. Hoàng Trọng Ái Quốc (2017), *Nghiên cứu nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương và liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn,* Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế.
10. Võ Tam (2005), "Nghiên cứu rối loạn chuyển hóa calci, phospho, PTH máu và kết quả điều trị bằng calcitriol ở bệnh nhân suy thận mạn", *Y học Việt Nam*, số 313, tr. 419-424.
11. Võ Văn Thắng, Hoàng Đình Huề (2018), *Sử dụng phần mềm thống kê SPSS, Giáo trình đào tạo đại học và sau đại học trong ngành y*, Nhà xuất bản Đại học Huế.
12. Nguyễn Thị Kim Thủy (2011), "Nồng độ canxi, phospho, PTH huyết thanh và tình trạng loãng xương ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ", *Y học thực hành,* sô 6, tr.78-80.
13. Huỳnh Trinh Trí và cộng sự (2011), "Khảo sát nồng độ troponin T trong bệnh suy thận mạn", *Kỷ yếu Hội nghị Khoa học bệnh viện An Giang* - Số tháng 10/2011, tr.50-55.
14. Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015), *Nghiên cứu nồng độ beta- crosslaps, hormon tuyến cận giáp huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế.
15. Trần Văn Vũ, Lê Văn Hùng (2010), "Khảo sát sự biến đổi nồng độ calci, phospho và PTH trong máu ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị bằng phương pháp thẩm phân phúc mạc", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, số 2, tr. 632-638.

TIẾNG ANH

16. A Levin, GL Bakris, M Molitch et al. (2007),“Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphous in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease”, *International Society of Nephrology*, 71, pp. 31-38.

17. Abeer Yasin, Daisy Liu, Luan Chau et al. (2013), “Fibroblast growth factor-23 and calcium phospho product in young chronic kidney disease patients: a cross-sectional study”, *BMC Nephrology 2013*, 14.
18. Abigail May Khan, Julio A. Chirinos, Harold Litt, Wei Yang, and Sylvia E. Rosas. (2012), “FGF-23 and the progression of coronary arterial calcification in patients new to dialysis”, *American Society of Nephrology*, 7, pp. 2017-2022.
19. Adam Shardlow, Natasha J McIntyre, Richard J Fluck et al. (2017), “Associations of fibroblast growth factor 23, vitamin D and parathyroid hormon with 5-year outcomes in a prospective primary care cohort of people with chronic kidney disease stage 3”, *BMJ Open 2017*, 7.
20. Adejumo Oluseyi, Okaka Enajite. (2016), “Malnutrition in pre-dialysis chronic kidney disease patients in a teaching hospital in Southern Nigeria.”, *African Health Sciences*, 16, pp. 234-241.
21. Ahmed Fayed, Mahmoud M. El Nokeetya, Ahmed A. Heikal et al. (2018),“Fibroblast growth factor-23 is a strong predictor of insulin resistance among chronic kidney disease patients”, *Renal failure*, 40(1), pp. 226-230.
22. Ana Pires, Luís Sobrinho, Hugo Gil Ferreira (2017), “The calcium/ phosphous homeostasis in chronic kidney disease: from clinical epidemiology to pathophysiology”, *Acta Med Port*, 30(6), pp. 485-492.
23. Andrew S. Levey, Kai-Uwe Eckardt, Yusuke Tsukamoto et al. (2005), “definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO)”, *Kidney International, 67, pp.* 2089-2100.
24. Andrew S. Levey, Lesley A. Stevens et al. (2009), “A new equation to estimate glomerular filtration rate”, *Ann Intern Med*, 150(9), pp. 604-612.

25. B. Ghosh, T. Brojen, S. Banerjee et al. (2012), “The high prevalence of chronic kidney disease-mineral bone disorders: A hospital-based cross-sectional study”, *Indian Journal of Nephrology*, 22, pp. 285-291.
26. Benjamin D. Parker, Leon J. Schurgers, Vincent M, et al. (2011), “The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix gla protein with mortality in coronary artery disease: the heart and soul study”, *Ann Intern Med*, 152(10), pp. 640-648.
27. Cristian Rodelo-Haad, Maria E. Rodrı´guez-Ortiz, et al. (2018), “Phospho control in reducing FGF23 levels in hemodialysis patients”, *Plos one*, 13(8).
28. Danilo Fliser, Barbara Kollerits, Ulrich Neyer, (2007), “Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease (MMKD) study”, *J Am Soc Nephrol*, 18, pp. 2600-2608.
29. Denis Gospodarowicz, Gary Greenburg (1978), “Purification of the fibroblast growth factor activity from bovine brain”, *The journal of biological chemistry*, 253(10), pp. 3736-3743.
30. Despina Sitara, Somi Kim, et al. (2008), “Genetic evidence of serum phosphate-independent functions of fgf-23 on bone”, *PLoS Genetics*, 4.
31. Dusso Adriana (2012), “ Enhanced induction of Cyp24a1 by FGF23 but low serum 24,25-dihydroxyvitamin D in CKD: implications for therapy”, *Kidney International* (2012) 82**,** 1046 – 1049.
32. Eero Honkanen, Leena Kauppila, Björn Wikström, Pieter L. Rensma et al. (2008), “Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study”, *Nephrol Dial Transplan*, 23, pp. 4009-4015.
33. Ewelina Lukaszyk, Mateusz Lukaszyk, Ewa Koc-Zorawska et al. (2017), “Fibroblast growth factor 23, iron and inflammation - are they related in early stages of chronic kidney disease?”, *Arch Med Sci*, 13(4), pp. 845-850.

34. Fatemeh Yaghoubi, Farrokhleghah Ahmadi, et al (2016), “A study on the association of serum fibroblast growth factor-23 with various indices of chronic kidney disease patients not yet on dialysis”, *Journal of Renal Injury Prevention,* 5(2), pp. 104-107.
35. Guillaume Jean, Jean-Claude Terrat, Thierry Vanel et al. (2009), “High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients”, *Nephrol Dial Transplant*, 24, pp. 2792-2796.
36. Hamdy Sliem, Gamal Tawfik, Fadia Moustafa, Heba Zaki (2011), “Relationship of associated secondary hyperparathyroidism to serum fibroblast growth factor-23 in end stage renal disease: A casecontrol study”, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15, pp 105-109.
37. Hannes Olauson, Abdul Rashid Qureshi, Tetsu Miyamoto et al. (2010), “Relation between serum fibroblast growth factor-23 level and mortality in incident dialysis patients: are gender and cardiovascular disease confounding the relationship?”, *Nephrol Dial Transplant (2010)*. 25, pp. 3033-3038.
38. Harold I. Feldman, Lawrence J. Appel et al. (2003), “The chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study: design and methods”, *J Am Soc Nephrol*, 14, pp. 148-153.
39. Heng Jung Hsu, Mai-Szu Wu (2009), “Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients”, *The American Journal of the Medical Sciences,* 337(2), pp. 116-122.
40. Hiroko Segawa, Eri Kawakami, Ichiro Kaneko et al. (2003), “Effect of hydrolysis-resistant FGF23-R179Q on dietary phospho regulation of the renal type-II Na/Pi transporter”, *Eur J Physiol*, 446, pp. 585-592.

41. Hiroshi Tsujikawa, Yoko Kurotaki, Toshihiko Fujimori, Kazuhiko Fukuda, and Yo-Ichi Nabeshima (2003), “Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system”, *Molecular Endocrinology*, 17, pp. 2393-2403.
42. Hirotaka Komaba and Masafumi Fukagawa (2010), “FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease”, *International Society of Nephrology,* 77, pp 292-298.
43. Hirotaka Komaba, Masafumi Fukagawa, (2012), “The role of FGF23 in CKD with or without Klotho”, *Nature Reviews Nephrology,* 8, pp. 484-490.
44. Hodaka Yamada, Makoto Kuro-o, Kazuo Hara et al. (2016), “The urinary phospho to serum fibroblast growth factor 23 ratio is a useful marker of atherosclerosis in early-stage chronic kidney disease”, *PLoS ONE,* 11(8).
45. Hua Wang, Yuji Yoshiko, Ryoko Yamamoto et al. (2008), “Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro”, *Journal Of Bone And Mineral Research,* 23(6), pp. 939-948.
46. Harmankaya, Nilgül Akalin, et al (2014), “Prognostic importance of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients’’, *International Journal of Nephrology*.
47. Hugo A. Armelin. (1973), “pituitary extracts and steroid hormons in the control of 3T3 cell growth”, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA,* 70(9), pp. 2702-2706.
48. Hugo Diniz, João M. Frazão (2013), “The role of Fibroblast Growth Factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder”, *Nefrologia,* 33(6), pp. 835-844.

49. Ian H. De Boer, Irina Gorodetskaya, Belinda Young, Chi-Yuan Hsu, And Glenn M. Chertow. (2002), "The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease", *Journal of the American Society of Nephrology,* 13, pp. 2762-2769.
50. Issa C and Daher LA (2016), "Severe hyperparathyroidism with secondary osteitis fibrosa cystica and brown tumors mimicking bone metastasis", *Endocrinology & Metabolic Syndrome,* 5:4.
51. Ivana Mikolasevic, Marta Žutelija, Vojko Mavrinac and Lidija Orlic (2017), "Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management", *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease,* 10, pp. 35-45.
52. J.-X. Li, G.-Q. Yu, Y.-Z. Zhuang (2018), "Impact of serum FGF23 levels on blood pressure of patients with chronic kidney disease", *European Review for Medical and Pharmacological Sciences,* 22, pp. 721-725.
53. Jason R. Stubbs, Nan He, Arun Idiculla et al. (2012), "Longitudinal evaluation of FGF23 changes and mineral metabolism abnormalities in a mouse model of chronic kidney disease", *J Bone Miner Res,* 27(1), pp. 38-46.
54. Jerzy Chudek, Piotr Kocełak, Aleksander Owczarek et al. (2015), "Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and early chronic kidney disease in the elderly", *Nephrol Dial Transplant,* 29, pp. 1757-1763.
55. Jessica Kendrick, Alfred K. Cheung, James S. Kaufman (2011), "FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis", *J Am Soc Nephrol,* 22, pp. 1913-1922.

56. Jiayi Yan, Minfang Zhang, Zhaohui Ni, Shi Jin, Mingli Zhu, Huihua Pang (2017), “Associations of serum fibroblast growth factor 23 with dyslipidemia and carotid atherosclerosis in chronic kidney disease stages 3-5D”, *Int J Clin Exp Med,* 10(9), pp. 13588-13597.
57. Joachim H. Ix, Michael G. Shlipak, Christina L. Wassel and Mary A. Whooley (2010), “Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study”, *Nephrol Dial Transplant*, 25,pp. 993-997.
58. John R. Montford, Michel Chonchol, Alfred K. Cheung, et al. (2013), “Low body mass index and dyslipidemia in dialysis patients linked to elevated plasma fibroblast growth factor 23”, *Am J Nephrol,* 37(3), pp. 183-190.
59. KDOQI 2003, “K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease, *American Journal of Kidney Diseases,* Vol 42, No 4, Suppl 3 (October), 2003.
60. KDIGO 2009, “KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)”, *Kidney International Supplements*. 76 (113).
61. KDIGO 2012, “Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”, *Kidney International Supplements*, 3(1), pp. 19-62.
62. KDIGO 2017, “KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)”, *Kidney International Supplements*. **7** (1).
63. Kook-Hwan Oh, Sue Kyung Park, Hayne Cho Park et al. (2014), “KNOW-CKD (KoreaN cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease): design and methods”, *BMC Nephrology 2014.*

64. Kosaku Nitta, Nobuo Nagano and Ken Tsuchiya (2014), “Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease”, *Nephron Clin Pract 2014*, 128,pp. 1-10.
65. L. Darryl Quarles (2003), “FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phospho homeostasis and skeletal mineralization”, *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 285, pp. E1-E9.
66. L. Darryl Quarles (2008), “Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation”, *The Journal of Clinical Investigation,* 118, pp. 3820-3828.
67. Lesley A. Inker, Brad C. Astor, Chester H. Fox, (2012) “KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD”, *Am J Kidney Dis*. 63(5), pp. 713-735.
68. Liesbeth Viaene, Bert Bammens, Björn K. I. Meijers (2012),“Residual renal function is an independent determinant of serum FGF-23 levels in dialysis patients”, *Nephrol Dial Transplant (2012),* 27, pp. 2017-2022.
69. M Emmett. (2008), “What does serum fibroblast growth factor 23 do in hemodialysis patients?”, *International Society of Nephrology,* 73, pp. 102-104.
70. Maarten W. Taal, Victoria Thurston, Natasha J. McIntyre et al. (2014), “The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormon in chronic kidney disease”, *Kidney International*, 86, pp. 407-413.
71. Mahboob Rahman, Dawei Xie, Harold I. Feldman et al. (2014), “Association between chronic kidney disease progression and cardiovascular disease: results from the CRIC Study”, *American Journal of Nephrology*, 40, pp. 399-407.

72. Makoto Kuro-o, Yutaka Matsumura, Hiroki Aizawa et al. (2014), “Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing”, *Nature*, 390, pp. 45-51.
73. Mara Riminucci, Michael T. Collins, Neal S. Fedarko et al. (2003), “FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phospho wasting”, *The Journal of Clinical Investigation*,. 112, pp. 683-692.
74. Marc G Vervloet, Arjan D van Zuilen, Annemieke C Heijboer et al. (2012), “Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease: An analysis of the MASTERPLAN cohort”, *BMC Nephrology 2012*, 13.
75. Masafumi Fukagawa, Junichiro J. Kazama (2005), “With or without the kidney: the role of FGF23 in CKD”, Nephrol Dial Transplant (2005) 20: 1295-1298.
76. Martin H. de Borst, Leandro C. Baia, Ellen K. Hoogeveen et al. (2017), “Effect of omega-3 fatty acid supplementation on plasma fibroblast growth factor 23 levels in post-myocardial infarction patients with chronic kidney disease: the alpha omega trial”, *Nutrients*, 9, 1233.
77. Masaru Nakayama, Yoshiki Kaizu, Masaharu Nagata et al. (2013), “Fibroblast growth factor 23 is associated with carotid artery calcification in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a cross-sectional study”, *BMC Nephrology 2013.*
78. Myles Wolf (2012), “Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease”, *Kidney Int*, 82(7), pp. 737-747.
79. Myles Wolf, Miklos Z. Molnar, Ansel P. Amaral et al. (2011), “Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality”, *J Am Soc Nephrol*, 22, pp. 956-966.
80. Naveh-Many (2013), “ FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease”, *Nat. Rev. Nephrol*.

81. Nobuyuki Itoh, Yoshiaki Nakayama and Morichika Konishi (2016), “Roles of FGFs as paracrine or endocrine signals in liver development, health, and disease”, *Frontiers in cell and Developmental Biology,* 4.
82. Orlando M. Gutiérrez, James L. Januzzi, Tamara Isakova et al. (2009), “Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease”, *Circulation,* 119, pp. 2545-2552.
83. Orlando M. Gutiérrez, M.D., M.M.Sc., Michael Mannstadt, M.D. et al. (2008), “Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis”, *The new england journal o f medicine,* 359, pp. 584-592.
84. Per-Anton Westerberg, Torbj rn Linde, Björn Wikström et al. (2007), “Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease”, *Nephrol Dial Transplant (2007),* 22, pp. 3202-3207.
85. Pieter Evenepoel, Björn Meijers, Liesbeth Viaene et al. (2010), “Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phospho-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism”, *Clin J Am Soc Nephrol,* 5, pp. 1268-1276.
86. Qi Hui, Zi Jin, Xiaokun Li, Changxiao Liu (2018), “FGF family: from drug development to clinical application”, *Int. J. Mol. Sci. 2018,* 19, pp. 1875-1899.
87. Renata C. Pereira, Harald Jűppner, Carlos E. Azucena-Serrano et al. (2009), “Patterns ff FGF-23, DMP1 and MEPE expression in patients with chronic kidney disease”, *Bone,* 45(6), pp. 1161-1168.
88. Richard Marsell, Tijana Krajisnik, Hanna Goransson et al. (2008), “Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor-23”, *Nephrol Dial Transplant*, 23, pp. 827-833.
89. Robert Thomas,Abbas Kanso, and John R. Sedor (2008), “Chronic kidney disease and its complications”, *Prim Care,* 35(2).

90. Ryan E. Forster, Peter W. Jurutka, Jui-Cheng Hsieha et al. (2011), “Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells”, *Biochem Biophys Res Commun,* 414(3), pp. 557-562.
91. S Moe, T Drüeke, J Cunningham, W Goodman et al. (2006), “Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO)”, *Kidney International*, 69, pp. 1945-1953.
92. Shahanas Chathoth, Samir Al-Mueilo, Cyril Cyrus et al. (2015), “elevated fibroblast growth factor 23 concentration: prediction of mortality among chronic kidney disease patients”, *Cardiorenal Med 2016*, 6, pp. 73-82.
93. Shiguang Liu and L. Darryl Quarles (2007), “How fibroblast growth factor 23 works”, *J Am Soc Nephrol*, 18, pp. 1637-1647.
94. Shiguang Liu, Luke Vierthaler, Wen Tang, Jianping Zhou, and L. Darryl Quarles (2008), “FGFR3 and FGFR4 do not mediate renal effects of FGF23”, *J Am Soc Nephrol*, 19, pp. 2342-2350.
95. Shohei Nakanishi, Junichiro James Kazama, Tomoko Nii-Kono et al. (2005), “Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients”, *Kidney International*, 67, pp. 1171-1178.
96. Silvia M. Titan, Roberto Zatz, Fabiana G. Gracioll et al. (2011), “FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy”, *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, pp. 241-247.
97. Swathi K. Sista, Seth M. Arum (2016), “Management of adynamic bone disease in chronic kidney disease: A brief review”, *Journal of Clinical & Translational Endocrinology,* 5, pp. 32-35.

98. Syed S. Mahmood, Daniel Levy, Ramachandran S. Vasan et al. (2014), "The framingham heart study and the epidemiology of cardiovascular diseases: a historical perspective", *Lancet*, 383(9921), pp. 999-1008.
99. Takashi Shimada, Hisashi Hasegawa, Yuji Yamazaki et al. (2003), "FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phospho homeostasis", *Journal of Bone And Mineral Research*, 19, pp. 429-435.
100. Takashi Shimada, Itaru Urakawa, Tamara Isakova et al. (2010), "Circulating fibroblast growth factor 23 in patients with end-stage renal disease treated by peritoneal dialysis is intact and biologically active", *J Clin Endocrinol Metab*, 95(2), pp. 578 -585.
101. Tamara Isakova, Patricia Wahl, Gabriela S. Vargas et al. (2011), "Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormon and phospho in chronic kidney disease", *Kidney International*, 79, pp. 1370-1378.
102. Tamara Isakova, Huiliang Xie, Allison Barchi-Chung (2011), "Fibroblast growth factor 23 in patients undergoing peritoneal dialysis", *American Society of Nephrology*, 6, pp. 2688-2695.
103. Tamara Isakova, Huiliang Xie, Wei Yang (2011), "Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease", *American Medical Association*, 305(23), pp. 2432-2439.
104. Tarek Zakaria El Baz, Osama Ahmed Khamis, Osama Ashry Ahmed Gheith et al. (2017), "Relation of fibroblast growth factor-23 and cardiovascular calcification in end-stage kidney disease patients on regular hemodialysis", *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 28, pp. 51-60.
105. Teresa Adragao, Ana Pires, Carlos Lucas et al. (2004), "A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients", *Nephrol Dial Transplant*, 19, pp. 1480-1488.

106. Tobias Larsson, Ulf Nisbeth, Ö Sten Ljunggren, Harald Jüppner, and Kenneth B. Jonsson (2003), "Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phospho intake in healthy volunteers", *Kidney International*, 64, pp. 2272-2279.
107. Thomas J Weber, Shiguang Liu, Olafur S Indridason, and L Darryl Quarl (2003), "Serum FGF-23 levels in normal and disordered phosphous homeostasis", *Journal of Bone And Mineral Research*, 18, pp. 1227-1234.
108. Taylor Eric N, et al (2011), "Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormon, phosphous, and risk of coronary heart disease", Am *Heart J.* 2011 May; 161(5): 956-962.
109. Ureña-Torres Pablo, et al (2014), "Changes in fibroblast growth factor 23 levels in normophosphomic patients with chronic kidney disease stage 3 treated with lanthanum carbonate: results of the PREFECT study, a phase 2a, double blind, randomized, placebo-controlled trial", *BMC Nephrology*.
110. V. Shalhoub, S. C. Ward, B. Sun et al. (2011), "Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and alpha-klotho stimulate osteoblastic MC3T3.E1 cell proliferation and inhibit mineralization", *Calcif Tissue Int (2011)*, 89, pp. 140-150.
111. Vana Pavik, Philippe Jaeger, Andreas D. Kistler et al. (2011), "Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease have elevated fibroblast growth factor 23 levels and a renal leak of phospho", *Kidney International (2011)*, 79, pp. 234-240.
112. Vardit Lavi-Moshayoff, Gilad Wasserman, Tomer Meir, Justin Silver, and Tally Naveh-Many (2010), "PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop", *Am J Physiol Renal Physiol*, 299, pp. F882-F889.

113. Wei Chen, Michal L. Melamed, Thomas H. Hostetter et al. (2016), “Effect of oral sodium bicarbonate on fibroblast growth factor-23 in patients with chronic kidney disease: a pilot study”, *BMC Nephrology*, 17, 114.
114. Y Nishida, Y Taketani, H Yamanaka-Okumura et al. (2006), “Acute effect of oral phospho loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men”, *Kidney International*, 70, pp. 2141-2147.
115. Yasuo Imanishi, Masaaki Inaba, Kiyoshi Nakatsuka et al. (2004), “FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis”, *Kidney International*, 65, pp. 1943-1946.
116. Yu-Chen Guo and Quan Yuan (2015), “Fibroblast growth factor 23 and bone mineralization” *International Journal of Oral Science* (2015), 7, pp. 8-13.
117. Yamashita T (2005), "Structural and biochemical properties of fibroblast growth factor 23", *TherApher Dial*. 9, pp. 313 - 318.
118. WHO/IASO/IOTF (2000), *“*The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment*”, Health Communications Australia,* Melbourne 2000.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

ĐẠI HỌC HUẾ Số phiếu:……..

Đại học Y Dược Huế

PHIẾU NGHIÊN CỨU

"Nghiên cứu nồng độ FGF-23 huyết thanh và mối liên quan với một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn"

Số nhập viện.....

Ngày vào viện .....

I. Phần hành chính

1. Họ tên:……

2. Giới Nam □ Nữ □

3.Địa chỉ……..

4. Nghề nghiệp:

5. Năm sinh…….

6. Chiều cao……cm

7. Cân nặng…….kg

II. Lâm sàng

8. Tiền sử tăng huyết áp đang điều trị: Có □ Không □

9. Huyết áp tâm thu……...…mmHg

10. Huyết áp tâm trương……...mmHg

11. Thời gian phát hiện bệnh thận mạn……..….năm

12. Nếu bệnh nhân lọc máu chu kì

Thời gian bắt đầu lọc máu……./……..

III. Cận lâm sàng

13. Công thức máu

Hồng cầu……..... ml

Hb……g/dl

Hct……%

14. PTH……pmol/l

15. vitamin D: ……..ng/ml

16. Phospho máu……mmol/l

17. Ure máu……..mmol/l

18. Creatinin máu……...µmol/l

19. Ca++ ……. ……. mmol/L

20. Ca TP ……..mmol/L

21. FGF23……pg/ml

Huế, ngày….tháng…..năm…….

Người thực hiện

Nguyễn Hữu Vũ Quang

DANH SÁCH BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI LỌC MÁU CHU KỲ

STT	Họ và tên		Tuổi	Địa chỉ	Ngày vào viện	Số vào viện
1	Trần Thị Kim	L.	52	Phú Vang – Thừa Thiên Huế	27/04/2015	1589433
2	Nguyễn Thị	L.	53	Phú Lộc - Thừa Thiên Huế	16/09/2015	1577703
3	Trần Đài	K.	44	Quảng Điền – Thừa Thiên Huế	28/08/2015	1581786
4	Đặng Văn	Ph.	43	Krông Ana – Đắk Lắk	02/11/2015	1591187
5	Phan Thị	L.	56	Phú Vang – Thừa Thiên Huế	29/10/2015	1590178
6	Ngô Thị	H.	45	Hương Thủy–Thừa Thiên Huế	05/10/2015	1582954
7	Võ Thị Xuân	D.	48	Hương Trà – Thừa Thiên Huế	23/09/2015	1579701
8	Phan Thị	Ng.	44	Phú Vang – Thừa Thiên Huế	21/10/2015	1589438
9	Huỳnh	H.	63	Hương Thủy–Thừa Thiên Huế	09/11/2015	1593005
10	Hồ Văn	Th.	31	A Lưới - Thừa Thiên Huế	01/09/2105	1592998
11	Nguyễn Thị	Tr.	34	Lệ Thủy – Quảng Bình	14/10/2015	1585663
12	Si	Th.	26	Luông Pha Băng - Lào	03/09/2015	1574102
13	Đoàn Đình	D.	37	Phú Vang – Thừa Thiên Huế	30/09/2015	1589788
14	Trần Việt	L.	59	Phong Điền – Thừa Thiên Huế	06/11/2015	1592401
15	Trần Đình	Kh.	59	Hồng Lĩnh – Hà Tĩnh	14/08/2015	1585092
16	Nguyễn Đình	B.	47	Vỹ Dạ - TP.Huế	08/09/2015	1578309
17	Bùi	U.	38	Phú Lộc – Thừa Thiên Huế	06/11/2015	1592905
18	Lý Thị	A.	61	Thuận Thành–Thừa Thiên Huế	07/10/2015	1591478
19	Nguyễn Đặng	Đ.	76	Phong Điền – Thừa Thiên Huế	09/10/2015	1584351
20	Nguyễn Thị Bạch	T.	43	Lệ Thủy – Quảng Bình	03/11/2015	1591487
21	Võ Đại	M.	64	Phú Lộc – Thừa Thiên Huế	22/10/2015	1588017
22	Phạm Thị Ánh	K.	64	Phú Lộc – Thừa Thiên Huế	28/10/2015	1589802

23	Võ Văn	T.	22	Quảng Điền – Thừa Thiên Huế	01/10/2015	1592945
24	Trương Thị	G.	49	Triệu Phong – Quảng Trị	08/10/2015	1584049
25	Trương Thị Kiều	D.	80	Thuận Thành – TP. Huế	08/09/2015	1591455
26	Đỗ Thị	Th.	33	Quảng Điền – Thừa Thiên Huế	26/08/2015	1572118
27	Lê Thị Duyên	E.	63	Phú Vang – Thừa Thiên Huế	02/10/2015	1582389
28	Nguyễn Thị Ánh	Ng.	46	Phú Hội – TP.Huế	07/09/2015	1574966
29	Trần Thị	S.	75	Phú Hậu – TP.Huế	01/09/2015	1590168
30	Trần Thị	H.	62	Phú Vang – Thừa Thiên Huế	08/10/2015	1581047
31	Nguyễn Văn	C.	65	Phú Lộc – Thừa Thiên Huế	25/08/2015	1588361
32	Phạm	Th.	61	Triệu Phong – Quảng Trị	16/10/2015	1586301
33	Trần Ngọc	Ngh.	72	Quảng Điền – Thừa Thiên Huế	29/09/2015	1589427
34	Võ Thị	T.	57	TP Huế - Thừa Thiên Huế	20/10/2015	1587395
35	Trần	V.	34	TP.Vinh – Nghệ An	25/08/2015	1588020
36	Dương Văn	T.	41	Thừa Thiên Huế	16/10/2015	1586297
37	Lê Xuân	H.	58	Hoằng Hóa – Thanh Hóa	03/11/2015	1591524
38	Huỳnh Ngọc	T.	71	Quảng Điền – Thừa Thiên Huế	27/08/2015	1589425
39	Lê Văn	H.	66	Hương Long – TP.Huế	09/11/2015	1593006
40	Hà Thị	M.	65	Quảng Điền–Thừa Thiên Huế	27/10/2015	1589432
41	Hồ Thị Thanh	L.	33	Hương Thủy –Thừa Thiên Huế	09/10/2015	1584353
42	Nguyễn Thị	Ph.	52	Phú Vang – Thừa Thiên Huế	23/09/2015	1579705
43	Phạm Gia	N.	53	An Đông – TP.Huế	25/09/2015	1588025
44	Lê Thanh	Nh.	36	Phú Vang – Thừa Thiên Huế	20/10/2015	1587390
45	Dương Quang	Tr.	31	Phú Nhuận – TP.Huế	25/09/2015	1580376
46	Trương Đức	H.	20	Phú Vang – Thừa Thiên Huế	15/09/2015	1577379
47	Nguyễn Viết	T.	32	Phú Hậu –TP.Huế	19/10/2015	1586946
48	Nguyễn Thị	Tr.	32	Kỳ Anh – Hà Tĩnh	22/09/2015	1579492

49	Võ	M.	46	Phú Bình – TP.Huế	19/08/2015	1570138
50	Nguyễn Văn	V.	33	Hương Trà – Thừa Thiên Huế	25/09/2015	1588358
51	Nguyễn Thị	Nh.	41	Quảng Điền –Thừa Thiên Huế	26/08/2015	1572112
52	Trần	T.	54	Phú Vang – Thừa Thiên Huế	18/08/2015	1569820
53	Hà Văn	X.	51	Hương Trà – Thừa Thiên Huế	10/11/2015	157770
54	Nguyễn Thị	H.	61	Kim long – TP.Huế	28/09/2015	1580898
55	Nguyễn Thắng	H.	45	An Hoài – TP.Huế	07/10/2015	1583424
56	Hồ Thị	Th.	56	Hương Thủy –Thừa Thiên Huế	02/11/2015	1591029
57	Trần Hùng	T.	42	Hương Trà – TT. Huế	18/08/2015	1569824
58	Nguyễn Thị Phương	D.	41	Phú Thuận – TP. Huế	15/10/2015	1509889
59	Hoàng Ngọc	Qu.	48	Hương Trà – Thừa Thiên Huế	26/10/2015	1589005
60	Đặng Thị Phi	Y.	26	Hải Lăng – Quảng Trị	21/10/2015	1587711
61	Đàm Hoàng Anh	D.	33	Quảng Trạch – Quảng Bình	05/11/2015	1592143

Xác nhận của Khoa Sinh Hóa

BỆNH VIỆN TW HUẾ
KHOA
HÓA-SINH

BS.CKII.Trần Hữu An

Xác nhận của Khoa Thận nhân tạo

BỆNH VIỆN TW HUẾ
KHOA
THẬN NHÂN TẠO

BSCKII. Nguyễn Đình Vũ

Xác nhận của Phòng Kế Hoạch Tổng Hợp
Bệnh viện Trung Ương Huế

BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

ThS.Phạm Hữu Trí

DANH SÁCH BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN CHƯA LỌC MÁU

STT	Họ và tên		Tuổi	Địa chỉ	Ngày vào viện	Số vào viện
1	Nguyễn Viết	T.	62	Phường Đúc – TP Huế	19/01/2016	1613247
2	Trần Thị	Th.	65	Hương Trà - TP Huế	01/12/2015	1600029
3	Ngô Thị	L.	74	Phú Vang - TT Huế	24/11/2015	1597877
4	Phạm Phương	V.	66	Hương Thủy – TT Huế	24/11/2015	1598033
5	Lê Thị	X.	70	Quảng Điền – TT Huế	02/12/2015	1600168
6	Huỳnh	H.	26	Hương Trà – TT Huế	04/01/2016	1608725
7	Trần Duy	Qu.	30	An Khê – Gia Lai	23/02/2016	1621724
8	Nguyễn Văn	Nh.	27	Ba Đồn – Quảng Bình	09/03/2016	1626241
9	Nguyễn Thị	D.	68	Thuận An – Phú Vang – Huế	28/03/2016	1632264
10	Lê Thị	L.	69	Quảng Điền – Huế	06/03/2016	1625215
11	Hồ	Th.	43	Quảng Ninh – Quảng Bình	31/12/2015	1608135
12	Lê Thị	H.	50	Gia Linh – Quảng Trị	06/01/2016	1609676
13	Hoàng Thị	L.	34	Ba Đồn – Quảng Bình	06/01/2016	1609696
14	Nguyễn Đình	H.	67	Thủy Xuân – TP Huế	01/03/2016	1623920
15	Nguyễn	L.	70	Phú Vang – TT Huế	28/02/2016	1623087
16	Thái	C.	20	Hải Lăng – Quảng Trị	15/02/2016	1614206
17	Trương Thị	Gi.	74	Phúc Lộc – TT Huế	05/03/2016	1625007
18	Ngô Văn	G.	53	Quảng Điền – TT Huế	06/03/2016	1623114
19	Nguyễn Thị Kim	A.	54	Vĩnh Phú – Phú Vang – TT Huế	05/03/2016	1625105
20	Nguyễn Thị	M.	67	Phú Vang – TT Huế	16/11/2015	1595182
21	Đỗ Thị	M.	63	Lệ Thủy – Quảng Bình	22/03/2016	1630674
22	Dương Thị	Tr.	61	Phú Hồ - Phú Vang – TT Huế	17/01/2016	1612648
23	Huỳnh Trần Mỹ	H.	44	Tam Kỳ - Quảng Nam	18/11/2015	1596201
24	Đặng Thị	Th.	69	Hương Trà – TT Huế	18/11/2015	1595915
25	Trần Đăng	R.	23	Phú Điền – Phú Vang – TT Huế	15/11/1015	1595054

26	Phạm Thị	H.	52	Hương Trà – TT Huế	19/11/2015	1596480
27	Hoàng Hữu	K.	70	Hướng Hóa – Quảng Trị	19/11/2015	1596578
28	Trần Đại	D.	61	Tổ 19 – Thủy Xuân – TP Huế	20/11/2015	1596677
29	Nguyễn Thị Xuân	T.	56	Lộc An – Phú Lộc – TT Huế	18/02/2016	1620484
30	Lê Thi	H.	58	Quảng Điền – TT Huế	16/02/2016	1619433
31	Trần Thị	B.	67	Phú Mậu – Phú Vang – Huế	09/02/2016	1617686
32	Nguyễn Thanh	H.	23	Triệu Phong – Quảng Trị	17/02/2016	1619860
33	Trần Thị	L.	63	Hương Trà – TT Huế	16/02/2016	1619611
34	Trần Thị Ánh	Ng.	34	Lộc Bổn- Phú Lộc – Huế	16/02/2016	1619651
35	Trương Thị	S.	64	Phong Điền – TT Huế	17/02/2016	1619780
36	Võ Thị	M.	46	Hương Khê – Hà Tĩnh	18/02/2016	1620481
37	Nguyễn Thế Nhật	N	26	An Đại – TP Huế	18/02/2016	1620483
38	Hoàng Thị	Kh.	70	Thủy Biều – TT Huế	14/01/2016	1611669
39	La Thị	M.	65	Phú Lộc – TT Huế	19/01/2016	1613327
40	Nguyễn Thị	H.	67	Thuận Hòa – TT Huế	19/01/2016	1613284
41	Bùi Thị	H.	57	Phú Lộc – TT Huế	30/09/2015	1581757
42	Tạ Thị	S.	68	Vĩnh Linh – Quảng Trị	21/09/2015	1579102
43	Đoàn Văn	D.	64	Phong Điền – TT Huế	04/10/2015	1582835
44	Hoàng Thị Ngọc	O.	30	Nam Đông – TT Huế	05/10/2015	1583149
45	Nguyễn Hữu	L.	65	Phú Hồ - Phú Vang – TT Huế	05/10/2015	1582933
46	Bùi Thị	Th.	75	Đại Lộc – Quảng Nam	23/09/2015	1579779
47	Lê Thị	A.	30	Thủy Biều – TT Huế	24/12/2015	1606341
48	Lê Thị	A.	44	Thủy Biều – TT Huế	29/09/2015	1581630
49	Trần Thị	S.	70	Gia Linh – Quảng Trị	25/03/2016	1631663
50	Nguyễn Thị	Th.	54	Bố Trạch – Quảng Bình	14/03/2016	1627794
51	Nguyễn Xuân	D.	63	Kỳ Long – Kỳ An – Hà Tĩnh	25/03/2016	1631417
52	Nguyễn Văn	N.	48	Lệ Thủy – Quảng Bình	28/03/2016	1632435
53	Nguyễn Chánh	Th.	65	Phường Đúc – TT Huế	08/08/2016	1626039
54	Nguyễn Thị	Ng.	62	Tuyên Hóa – Quảng Bình	07/03/2016	1625635

55	Nguyễn Văn	S.	59	Tố Hữu – Phú Hội – TT Huế	06/03/2016	1625221
56	Trần Viết	T.	29	Hương Trà – TT Huế	05/05/2016	1643665
57	Ngô Hà	B.	58	Phước Vinh – TT Huế	29/04/2016	1642232
58	Lê Quang	H.	62	Hải Lăng – Quảng Trị	04/05/2016	1643184
59	Nguyễn Đắc	Gi.	65	Hương Thủy – TT Huế	02/05/2016	1642772
60	Nguyễn	X.	72	Phú Hội – TT Huế	28/04/2016	1642169
61	Phạm Thị	H.	37	Bố Trạch – Quảng Bình	24/03/2016	1631133
62	Lê	T.	62	Hải Lăng – Quảng Trị	29/04/2016	1642308
63	Phạm	C.	70	Hương Trà – TT Huế	29/04/2016	1642379
64	Võ Hữu	Nh.	45	Tây Lộc – TT Huế	27/11/2015	1598827
65	Nguyễn Thị	Kh.	60	Phú Vang – TT Huế	15/01/2016	1612182
66	Nguyễn Mạnh	Đ.	64	Vỹ Dạ - TT Huế	14/01/2016	1614974
67	Trần Xuân	H.	47	Tuyên Hóa – Quảng Bình	01/03/2016	1623862
68	Lại Thanh	H.	58	Phú Vang – TT Huế	22/02/2016	1621516
69	Nguyễn Đức	H.	31	Triệu Phong – Quảng Trị	23/02/2016	1621850
70	Nguyễn Tiến	H.	35	Ba Hải – Ký Anh – Hà Tĩnh	26/02/2016	1622827
71	Võ Duy	H.	47	Tân Lập – Khánh Hòa	29/02/2016	1623296
72	Cao Thị	U.	74	Phong Điền – TT Huế	08/03/2016	1626019
73	Lê Thị	H.	38	Hương Thủy – TT Huế	07/03/2016	1625726
74	Nguyễn Thị	Ng.	69	Thuận Hòa – TT Huế	20/09/2015	1578709
75	Hồ	P.	57	Hướng Hóa – Quảng Trị	27/09/2015	1580779
76	Đoàn Xuân	N.	68	Tuyên Hóa – Quảng Bình	21/09/2015	1579185
77	Trần Thị	T.	52	Đức Phổ - Quãng Ngãi	09/11/2015	1593278
78	Võ Thị	D.	46	Phú Vang – TT Huế	10/11/2015	1593699
79	Mai Xuân	D.	60	Hương Trà – TT Huế	07/11/2015	1592733
80	Hoàng Thị	B.	60	Hương Trà – TT Huế	07/11/2015	1592713
81	Phan Thị	B.	75	Phú An – Phú Vang – TT Huế	07/11/2015	1592775

82	Đỗ Thị	D.	70	Đồng Hới – Quảng Bình	23/10/2015	1588529
83	Lê	L.	74	Quảng Điền – TT Huế	26/10/2015	1589247
84	Nguyễn Thị	G.	72	Phú Vang – TT Huế	17/11/2015	1595892
85	Trần Thị	Ch.	51	Quảng Điền – TT Huế	02/12/1015	160383
86	Đoàn Văn	Th.	44	An Cựu – TT Huế	27/11/2015	1598968
87	Nguyễn Đình	H.	32	Phong Điền – TT Huế	01/12/2015	1599827
88	Trần Thị	L.	63	Phước Vĩnh – TT Huế	23/02/2016	1621960

Xác nhận của Khoa Sinh Hóa

BỆNH VIỆN TW HUẾ
KHOA
HÓA-SINH

BS.CKII.Trần Hữu An

Xác nhận của Khoa Nội Thận – CXK

BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ
KHOA
NỘI THẬN-CƠ XƯƠNG KHỚP

BSCKII. Trần Thị Anh Thư

Xác nhận của Phòng Kế Hoạch Tổng Hợp
Bệnh viện Trung Ương Huế

BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

ThS.Phạm Hữu Trí

DANH SÁCH NHÓM CHỨNG

STT	Họ và tên		Tuổi	Địa chỉ	Ngày khám
1	Trần Thị Bích	Th.	63	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
2	Trần Văn	Đ.	68	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
3	Đỗ Thị	H.	70	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
4	Nguyễn Thị	L.	67	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
5	Hoàng Thanh	B.	62	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
6	Phan Trung	K.	73	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
7	Lê Thị	L.	77	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
8	Phan	Ng.	75	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
9	Lê Thị Thúy	L.	71	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
10	Trần Văn	Kh.	62	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
11	Nguyễn Xuân	B.	67	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
12	Nguyễn Thị Diệu	N.	30	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
13	Lê Văn	Đ.	53	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
14	Đặng Thị Thương	Th.	27	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
15	Mai	Ch.	44	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
16	Phan Thị Bích	Th.	35	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
17	Trần Khắc	L.	53	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
18	Cao Xuân	Đ.	25	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
19	Cao Xuân	Ch.	58	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
20	Lê Phước Thành	Nh.	35	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
21	Đoàn Thanh Thiên	Th.	25	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
22	Bùi Văn	H.	39	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
23	Nguyễn	Ph.	53	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
24	Đào Duy	M.	32	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
25	Đặng Thị Thu	H.	35	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016

26	Nguyễn Hoàng Minh	T.	26	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
27	Trần Thị Cẩm	T.	40	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
28	Nguyễn Trịnh	C.	53	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
29	Huỳnh Văn	S.	53	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
30	Trần Ngọc	V.	28	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
31	Nguyễn Thanh	T.	44	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
32	Trần Minh	M.	53	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
33	Tăng Ngọc	V.	54	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
34	Đào Đức	B.	40	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
35	Võ Trường	H.	32	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
36	Lê Thị Diệu	M.	27	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
37	Phạm Minh	T.	29	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
38	Nguyễn	Th.	53	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
39	Trần Văn	Ch.	38	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
40	Nguyễn Thị Thùy	Tr.	28	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
41	Trương Thị	Ng.	54	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
42	Nguyễn	Đ.	51	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
43	Lê Thị Thanh	B.	30	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
44	Lê Anh	T.	30	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
45	Phan Văn	T.	54	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
46	Lê Văn	Th.	59	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
47	Nguyễn Thị	B.	53	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
48	Nguyễn Văn	C.	32	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
49	Lê Văn Sỹ	Qu.	25	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
50	Võ	Th.	45	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
51	Nguyễn Thanh	H.	57	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
52	Phạm Thị Ngọc	Ch.	25	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	06/08/2016
53	Trần Đức	D.	60	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016

54	Trương Thị	N.	66	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
55	Trần Thị	T.	76	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
56	Lê Thị Phước	H.	73	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
57	Đỗ Thị	Ng.	70	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
58	Nguyễn Thị Phương	L.	66	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
59	Nguyễn Thị	Đ.	66	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
60	Nguyễn Thị	C.	76	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
61	Nguyễn Thúc Quỳnh	H.	61	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
62	Nguyễn Thị Ngọc	H.	69	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
63	Đoàn	Ph.	64	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	15/11/2016
64	Bùi Tấn	K.	62	TP.Huế - Thừa Thiên Huế	27/11/2016

Xác nhận của Đơn vị Tư vấn, CSSK KCB

Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

ĐƠN VỊ TƯ VẤN SỨC KHỎE

Lê Đức Huy

Xác nhận của

Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

KT. GIÁM ĐỐC

PHÓ GIÁM ĐỐC

TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y-DƯỢC HUẾ

PGS.TS. Lê Chuyên