

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 : 9 72 01 07

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2020

Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học: **GS.TS. VÕ TAM**

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế
Vào lúc.....giờ.....ngày.....tháng.....năm 2020

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế
- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế

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.

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 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 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).

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. 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. 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. 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. 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.

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 chỉ dấu (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....

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, beta 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 đề 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 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- 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 lý 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 $r = -0,295$.

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN:

Luận án có 119 trang với 4 chương, 43 bảng, 14 hình, 05 sơ đồ, tài liệu tham khảo: 118 (tiếng Việt: 15, tiếng Anh: 103). Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: 04 trang, tổng quan: 36 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 21 trang, kết quả nghiên cứu: 29 trang, bàn luận: 26 trang, kết luận: 2 trang và kiến nghị: 1 trang.

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, biểu hiện bởi albumin niệu, hoặc các bất thường về hình ảnh học hoặc suy giảm chức năng thận được xác định thông qua mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/ $1,73$ m².

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. Bao gồm: bệnh cầu thận, bệnh kẽ thận, bệnh mạch máu, bệnh lý di truyền và nang.

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

- Thiếu máu
- Rối loạn lipid máu
- Tăng huyết áp
- Biến chứng tim mạch
- Các vấn đề về dinh dưỡng
- Rối loạn khoáng xương và xương

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

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.

1.2.2. Loạn dưỡng xương do thận

1.2.2.1. Định nghĩa loạn dưỡng xương do thận

Hội đồng cải thiện kết cục toàn cầu về bệnh thận đã đưa ra định nghĩa loạn dưỡng xương do thận:

- 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

1.2.2.3. Phân loại loạn dưỡng xương do thận

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

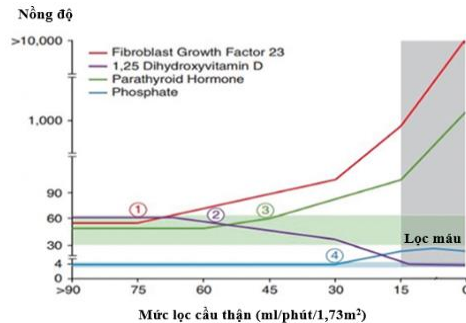
chế quá mức tuyến cận giáp) và, (4) loạn dưỡng xương hỗn hợp (với các yếu tố của chu chuyển xương cao và chu chuyển xương thấp).

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

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 amin 1-24), một chuỗi giống FGF (các acid amin 25-179), và một chuỗi kéo dài đầu carboxyl (các acid amin 180-251). 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 fragment).

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-1 α -hydroxylase (1 α -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) $_2$ vitaminD.

1.3.2. Nồng độ FGF-23 huyết thanh

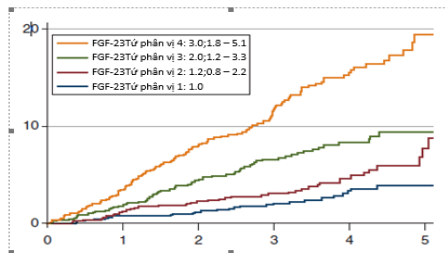


Hình 1.6. Sự thay đổi nồng độ FGF-23, PTH, phospho và 1,25 Dihydroxyvitamin D theo mức lọc cầu thận

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

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. Sự gia tăng nồng độ FGF-23 liên quan độc lập với sự gia tăng tỷ lệ tử vong, tình trạng thải ghép ở bệnh nhân ghép thận.



Hình 1.8. 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.

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 đến khám sức khỏe định kỳ tại khoa khám bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược 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.

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, đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Không có tiền sử mắc các bệnh thận, bệnh lý cơ xương khớp, bệnh gan mật, bệnh lý 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 chuyển xương: canxi, phospho, vitamin D, các thuốc điều trị loãng xương (bisphosphonate, raloxifene...) ít nhất trong vòng 1 tháng làm xét nghiệm.

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.

- Thước đo chiều cao, cân bàn, máy đo huyết áp: đồng hồ hiệu ALPK2 xuất xứ Nhật Bản.

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

2.2.6.2. 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 D₃) 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.

2.2.6.3. Phương pháp xét nghiệm các chỉ số sinh hóa

Định lượng các chỉ số sinh hóa máu: ure, creatinin, canxi toàn phần, canxi ion, phospho bằng máy sinh hóa tự động tại khoa Hóa sinh- Bệnh viện trung ương Huế.

+ **Đánh giá mức lọc cầu thận:**

- Công thức CKD-EPI 2009 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

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

Nếu là nữ giới: $\times 1,018$. Nếu là người da đen: $\times 1,159$.

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 PTH huyết thanh**

- Nguyên lý: mẫu được tiến hành đo dựa vào nguyên lý miễn dịch điện hóa phát quang theo nguyên tắc Sandwich, công cụ thực hiện: máy Cobas 6000. Tổng quá trình đo gồm 18 phút.

+ **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.

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

- 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.

Trong nghiên cứu của chúng tôi định lượng nồng độ 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.

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.

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

Tuổi trung bình của nhóm chứng là $50,33 \pm 16,58$; nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu là $54,8 \pm 14,62$ và nhóm bệnh thận mạn LMCK là $49,23 \pm 14,31$; 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

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 $p > 0,05$

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

Nhóm chứng có chỉ số BMI trung bình là $20,33 \pm 1,963 \text{ kg/m}^2$ nhóm bệnh thận mạn chưa lọc có chỉ số BMI trung bình là $20,51 \pm 2,772 \text{ kg/m}^2$; nhóm bệnh thận mạn điều trị lọc máu chu kỳ có chỉ số BMI là $20,59 \pm 1,953 \text{ kg/m}^2$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về BMI giữa ba nhóm nghiên cứu với $p > 0,05$.

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

Nồng độ ure máu trung bình ở nhóm BTM chưa lọc máu là $22,05 \pm 10,948 \text{ mmol/l}$, ở nhóm lọc máu chu kỳ là $21,15 \pm 4,429 \text{ mmol/l}$, 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 $557,39 \pm 270,150 \text{ micromol/l}$ cao hơn so với nhóm BTM chưa lọc máu có nồng độ creatinin trung bình là $448,48 \pm 289,124 \text{ micromol/l}$ có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ phospho trung bình ở nhóm chứng là $1,28 \pm 0,226 \text{ mmol/l}$, 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 nghĩa 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 mmol²/l² cao hơn nhóm chưa lọc máu có tích số Ca x P trung bình là 3,72±1,313 mmol²/l² rất có ý nghĩa thống kê.

3.1.3. Đặc điểm nồng độ PTH, 25 OH D₃ (vitamin D) của các đối tượng nghiên cứu

3.1.3.1. Nồng độ PTH của đối tượng nghiên cứu

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.

3.1.3.2. Nồng độ 25 OH D₃ (Vitamin D) của đối tượng nghiên cứu

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.

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

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu	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 thống 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⁾ ($< 2,15 \text{ mmol/l}$)	Bình thường ⁽²⁾ ($2,15\text{-}2,5 \text{ mmol/l}$)	Tăng ⁽³⁾ ($> 2,5 \text{ mmol/l}$)
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 ($\leq 1,78 \text{ mmol/l}$)	Tăng ($> 1,78 \text{ mmol/l}$)
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 Ca x P máu

Canxi x phospho		Bình thường ($< 4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$)	Tăng ($\geq 4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$)
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 D₃ (vitamin D) trong nhóm bệnh thận mạn

Vitamin D		Giảm (< 30 ng/ml)	Bình thường (≥ 30 ng/ml)
FGF - 23 (pg/ml)	Trung bình $\pm$ ĐLC	512,513 $\pm$ 364,219	387,212 $\pm$ 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, $p > 0,05$.

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

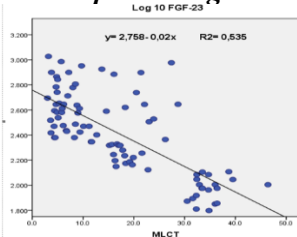
3.3.1. Tương quan giữa nồng độ FGF-23 với các yếu tố trong nhóm BTM chưa lọc máu

3.3.1.1. Tương quan giữa nồng độ FGF-23, PTH và 25(OH)₂D₃ (vitamin D) với các yếu tố

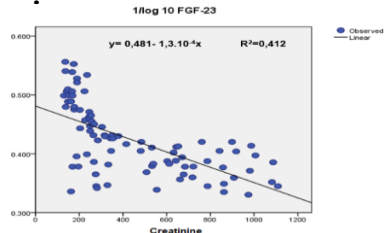
- Chưa tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 với các yếu tố lâm sàng trong nhóm bệnh thận mạn điều trị bảo tồn.

- 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.

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



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



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

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

Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến:

$$\text{Log10(FGF-23)} \text{ CLM} = 2,374 - 0,008 (\text{Ure}) - 0,02(\text{MLCT})$$

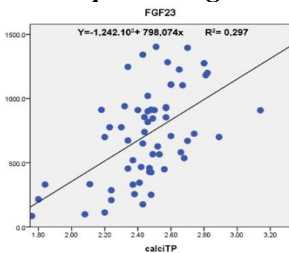
3.3.2. Tương quan giữa nồng độ FGF-23 với các yếu tố trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

3.3.2.1. Tương quan giữa nồng độ FGF-23, PTH và 25 OH D₃ (vitamin D) với các yếu tố

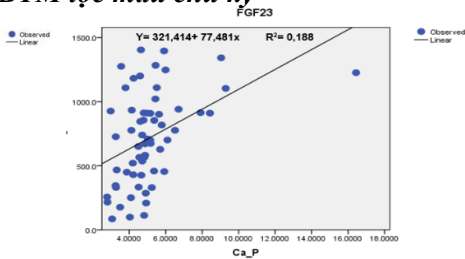
Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 và tuổi trong nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ với hệ số tương quan $r = -0,295$ và $p < 0,05$.

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



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



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

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

Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến:

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

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. KẾT QUẢ VỀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm chung

4.1.1.1. Tuổi

Tuổi trung bình của nhóm chứng là $50,33 \pm 16,58$; nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu là $54,8 \pm 14,62$ và nhóm bệnh thận mạn LMCK là $49,23 \pm 14,31$; 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. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân về nồng độ beta-crosslaps và hormon tuyến cận giáp ở bệnh

nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối, tuổi trung bình của nhóm chúng là $47,03 \pm 19,55$ tuổi; nhóm điều trị bảo tồn là $54,74 \pm 18,60$ tuổi; nhóm LMCK là $48,94 \pm 14,45$ tuổi, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm nghiên cứu về tuổi. Theo Hoàng Trọng Ái Quốc 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 $54,57 \pm 18,39$ tuổi.

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 $73,0 \pm 8,9$ tuổi. Tác giả Lukaszuk năm 2015 qua nghiên cứu FGF - 23 trên 84 bệnh nhân bệnh thận mạn tuổi trung bình bệnh nhân là 69 ± 12 tuổi, nhóm chúng là 52 ± 9 tuổi. Nghiên cứu của Martin H. de Borst năm 2017 trên 336 bệnh nhân tuổi trung bình $73,0 \pm 4,9$ tuổi. Các nghiên cứu này đều có độ tuổi trung bình cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.1.2. Giới

Trong nhóm chúng 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 chúng với $p > 0,05$. 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 chúng; ở nhóm bệnh tỷ lệ nam là 55,93% và nữ 45,45%. Nghiên cứu của Vũ Lệ Anh năm 2011 ở 51 bệnh nhân bệnh thận mạn tại Hồ Chí Minh, có 32 nam, 19 nữ. 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%). Như vậy, các nghiên cứu trong nước cũng có kết quả về giới tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

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 A Rập năm 2015 có tỷ lệ nam/nữ là 63/26. 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 có 61% là nữ, 39% là nam. Nghiên cứu của Chudek tại Ba Lan trên 3780 bệnh nhân bệnh thận mạn thì có 1982 nam và 1798 nữ. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu khác tại nước ngoài.

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

4.1.2.1. BMI

Nhóm chúng có chỉ số BMI trung bình là $20,33 \pm 1,963$ kg/m² nhóm bệnh thận mạn chưa lọc có chỉ số BMI trung bình là $20,51 \pm 2,772$ kg/m²; nhóm bệnh thận mạn điều trị lọc máu chu kỳ có chỉ số

BMI là $20,59 \pm 1,953 \text{ kg/m}^2$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về BMI giữa ba nhóm nghiên cứu với $p > 0,05$.

Theo Hoàng Trọng Ai Quốc tại Huế năm 2015 trên 176 bệnh nhân bệnh thận mạn cho kết quả BMI là $20,18 \pm 2,78 \text{ kg/m}^2$, 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 ($p > 0,05$). Các nghiên cứu trong nước có chung cùng kết quả với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Ahmed Fayedat 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 $23,2 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$, không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh thận mạn và nhóm chứng. Nghiên cứu của Yamada năm 2016 trên 142 bệnh nhân về chỉ số phospho niệu/FGF-23 huyết thanh là chỉ điểm xơ vữa động mạch trên bệnh thận mạn từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 3 tại Nhật Bản có BMI là $25,0 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$. Như vậy các nghiên cứu nước ngoài có chỉ số BMI cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.2.2. Canxi ion - Canxi toàn phần- phospho máu

Nồng độ canxi ion trung bình ở nhóm chứng là $1,22 \pm 0,063 \text{ mmol/l}$, nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu là $1,080 \pm 0,234 \text{ mmol/l}$, ở nhóm lọc máu chu kỳ là $1,180 \pm 0,140 \text{ mmol/l}$. Canxi ion ở nhóm lọc máu chu kỳ cao hơn nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Canxi toàn phần ở nhóm bệnh thận mạn điều trị lọc máu chu kỳ là $2,450 \pm 0,244 \text{ mmol/l}$ cao hơn nhóm chưa lọc máu là $2,010 \pm 0,364 \text{ mmol/l}$ với $p < 0,05$. Nồng độ phospho trung bình ở nhóm chứng là $1,28 \pm 0,226 \text{ mmol/l}$, ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu là $1,89 \pm 0,699 \text{ mmol/l}$, ở nhóm điều trị lọc máu chu kỳ là $2,030 \pm 0,543 \text{ mmol/l}$. So với nhóm chứng nồng độ phospho máu ở 2 nhóm bệnh thận mạn cao hơn có ý nghĩa 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 $5,11 \pm 1,999 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ cao hơn nhóm chưa lọc máu có tích số Ca x P trung bình là $3,72 \pm 1,313 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ rất có ý nghĩa thống kê.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Vĩnh Hưng năm 2009 có nồng độ trung bình của canxi toàn phần là: $1,84 \pm 0,42 \text{ mmol/l}$, nồng độ trung bình của canxi ion hóa là: $0,84 \pm 0,16 \text{ mmol/l}$ đều thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Nồng độ trung bình của phospho huyết tương là: $2,92 \pm 0,84 \text{ mmol/l}$ cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Theo Nguyễn Thị Hoa năm 2014 ở nhóm bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ, nồng độ phospho huyết tương là $2,09 \pm 0,46 \text{ mmol/L}$ cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, nồng độ canxi toàn phần

huyết tương là $2,11 \pm 0,20$ mmol/L thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, tích số canxi - phospho huyết tương là $4,40 \pm 1,05$ mmol²/l².

Nghiên cứu của Ana Pires năm 2017 trên 2507 bệnh nhân bệnh thận mạn, nồng độ canxi máu trung bình là $9,1 \pm 0,6$ mg/dl ($2,27 \pm 0,15$ mmol/l), nồng độ phospho máu là $3,5 \pm 0,7$ ($1,17 \pm 0,23$ mmol/l).

4.1.2.3. Ure - Creatinin- Mức lọc cầu thận

Nồng độ ure máu trung bình ở nhóm BTM chưa lọc máu là $22,05 \pm 10,948$ mmol/l, ở nhóm lọc máu chu kỳ là $21,15 \pm 4,429$ 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 $557,39 \pm 270.150$ micromol/l cao hơn so với nhóm BTM chưa lọc máu có nồng độ creatinin trung bình là $448,48 \pm 289,124$ micromol/l có ý nghĩa thống kê.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa năm 2014, nồng độ ure, creatinin trung bình lần lượt là $20,4 \pm 5,4$ mmol/L và $712,4 \pm 204,7$ μ mol/L. 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 $7,3 \pm 4,9$ mg/dl (nhỏ nhất: 1,1 mg/dl, cao nhất: 22,0 mg/dl).

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 $37,74 \pm 114,893$: $121,39 \pm 119,035$: $171,73 \pm 205,29$ 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. Theo Nguyễn Hoàng Thanh Vân năm 2015, nồng độ hormon PTH trên 3 nhóm lần lượt là $23,09 \pm 9,58$: $228,05 \pm 172,55$: $324,64 \pm 287,23$ 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. Theo 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 $100,10 \pm 100,08$ pg/ml. Theo Hamdy Sliem năm 2011 trên 46 bệnh nhân bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ có nồng độ PTH trung bình là $296,3 \pm 56,1$ pg/ml. 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.

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 (25 OH D₃)

Nồng độ trung bình vitamin D ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ là $21,61 \pm 5,873$ ng/ml, thấp hơn nhóm bệnh nhân BTM chưa lọc máu là $22,53 \pm 11,222$ 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. Nghiên cứu của Wei Chen và cộng sự năm 2016 trên 20 bệnh nhân bệnh thận mạn với độ lọc cầu thận trung bình $32,9 \pm 8,9$ ml/ph/1,73 m² 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 < 30 ml/ph/ 1,73 m². 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, nồng độ vitamin D trung bình là $16,8 \pm 6,5$ 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 $36,6 \pm 3,4$ ng/ml. 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 $32,53 \pm 9,803$ và $29,19(14,1-58,1)$ pg/ml, ở nhóm BTM chưa lọc máu là $333,01 \pm 243,02$ và $263,36(62,8-1063,9)$ pg/ml, ở nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ là $717,66 \pm 357,36$ 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 $p < 0,001$. 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 $234,1 \pm 23$ 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. Theo nghiên cứu của Li J.-X năm 2018 trên 128 bệnh nhân BTM giai đoạn 1 đến 5 có nồng độ FGF-23 trung bình là $337,4 \pm 67,3$ pg/ml trong đó nhóm BTM giai đoạn 4 có nồng độ FGF-23 trung

bình là $203,4 \pm 21,3$ pg/ml và giai đoạn 5 là $317,5 \pm 21,7$ pg/ml. 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 quả khá tương đồng.

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, điều 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, điều 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.

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

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. 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. 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. 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 $r^2 = -0,02$, $p = 0,04$. Theo Rodelo-Haad năm 2018 trên đối tượng bệnh nhân lọc máu chu kỳ, cho thấy rằng FGF-23 có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với tuổi với hệ số tương quan $r = -0,25$, $p < 0,01$.

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.

- 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 $p > 0,05$.

Theo 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 ($p = 0,75$). Nghiên cứu của Montford trên 654 bệnh nhân 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 $r = -0,31$, $p = 0,008$. 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 $r = -0,15$, $p = 0,045$.

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

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 $0,433$). Theo tác giả Rodelo, 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 $p = 0,7$. Theo Tarek Zakaria El Baz, 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 ($r = 0,412$, $p = 0,001$). Theo Westerberg năm 2007 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. Trong nghiên cứu Jiayi Yan năm 2017 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 $p < 0,001$.

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 $r = 0,35$, $p < 0,001$. 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 ($r = -0,6$; $p = 0,001$).

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 $p = 0,28$). Theo nghiên cứu của Westerberg (2007) 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 ($r = 0,17$; $p = 0,35$).

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 (25 OH D₃)

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.

Theo 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 ($r = -0,19$; $p = 0,33$). 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. Theo Montford năm 2013 cho thấy không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 và Vitamin D. 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

Trong nhóm BTM chưa lọc máu: 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 $R^2 = 0,306$. Phương trình hồi quy đa biến dự báo nồng độ FGF-23 là:

$$\text{Log}_{10} \text{FGF-23CLM} = 2,374 - 0,008 (\text{Ure}) - 0,02(\text{MLCT}).$$

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 $p < 0,0001$.

Trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ: canxi toàn phần, phospho, canxi x phospho và tuổi ảnh hưởng lên nồng độ FGF-23 có ý nghĩa thống kê. Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến dự báo nồng độ FGF-23 là:

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

Với hệ số tương quan $R^2 = 0,579$ mô hình hồi quy đa biến này giải thích được 57,9% sự 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 ($\ln\text{PTH}$), mắc bệnh đái tháo đường, hút thuốc lá, protein niệu là các yếu tố ảnh hưởng lên logarit nồng độ FGF-23 ($\log\text{FGF-23}$) có ý nghĩa thống kê. Theo nghiên cứu của Liesbeth Viaene năm 2012 trên 35 bệnh nhân bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ, khi phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến với $\ln\text{FGF-23}$ 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 thay đổi $\ln\text{FGF-23}$ trong đó phospho máu dự báo 40% sự thay đổi $\ln\text{FGF-23}$. 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 này có hệ số tương quan $R^2 = 0,69$, có nghĩa là giải thích được 69% sự thay đổi của $\ln\text{FGF-23}$.

Theo kết quả 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. Theo Maarten W Taal công bố năm 2014 trên 1664 bệnh nhân bệnh thận mạn với mức lọc cầu thận trung bình là 53 ml/ph/1,73m² 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 $R^2=0,23$. Tác giả Shahanas Chathoth năm 2015 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.

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 $Ca \times P$ là những yếu tố có ảnh hưởng lớn nhất trên sự biến đổi nồng độ FGF-23. Như vậy kết quả của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới.

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 $333,01 \pm 243,02$ pg/ml, trung vị 263,36 (62,8- 1063,9) cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê

- Nồng độ FGF-23 huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ là $717,66 \pm 357,36$ 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.

- 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) và 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:

$$\text{Log}_{10} \text{ FGF-23 CLM} = 2,374 - 0,008 (\text{Ure}) - 0,02 (\text{MLCT}).$$

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

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

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 .

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.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

NGUYEN HUU VU QUANG

**STUDY ON SERUM FGF-23 AND ITS RELATIONSHIP
WITH SOME BONE MINERAL DISORDERS
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS**

**Major: INTERNAL MEDICINE
Code: 9720107**

THE SUMMARY OF MEDICAL DOCTORATE THESIS

HUE - 2020

The study was completed at:
University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Scientific supervisor:

Prof. Dr. VO TAM

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis will be defended in front of the doctoral thesis committee
of Hue University

Meeting venue:.....

Time: the..... day of..... , 2020.

The thesis can be found in:

- National Library of Vietnam
- Learning Resource Center, Hue University
- Library of University of Medicine and Pharmacy, Hue

University

PREFACE

1. THE URGENCY OF THE THEME

Chronic kidney disease (CKD) is now a global health problem, affecting 5-10% of the world's population, is the ultimate consequence of many kidney diseases, progressing over many years. The glomerular filtration rate is gradual and irreversible, negatively affecting the quality and survival rate of patients and the medical budget of many countries.

Although there are many effective treatments for chronic kidney disease, the incidence of complications of chronic kidney disease is increasing, negatively affecting the survival time in this patient population. In which, complications related to calcium-phosphorus metabolism disorder is one of the common complications causing serious consequences that have been studied and recorded for a long time such as secondary hyperparathyroidism, cystic osteomyelitis, disease aplastic bone, osteoporosis, ...

Disorders of bone mineral, calcium - phosphorus metabolism, present at an early stage in the progression of chronic kidney disease, begin with a decrease in the ability to excrete phosphorus and convert vitamin D to the active form 1,25 -dihydroxy vitamin D, which in turn leads to compensated secondary hyperparathyroidism. A number of factors involved in this abnormal conditioning are increasingly being clarified. Many recently published studies have confirmed that an increase in concentrations of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) found in the early stages of chronic kidney disease impacts complications. Hyperparathyroidism, hyperphosphorus, vitamin D deficiency, bone disease and extracellular calcium deposition, these disorders are usually apparent when the glomerular filtration rate is <60 ml/min. From the understanding of this pathogenesis mechanism, many new drugs have been developed and practice guidelines published in 2012 by the International Dialysis and Renal Disease Outcome Assessment Council (K / DOQI: Kidney / Dialysis Outcomes Quality Initiative).

Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is a member of a family of fibroblast growth factors that were found by Armelin in tranquilizers in 1973. Recent studies have contributed to the evidence that FGF-23 is a regulator of calcium-phosphorus-mediated metabolism by vitamin D, the first link to calcium-phosphorus disorders in patients with chronic kidney disease. In 2003, Tobias Larsson and colleagues through research concluded that FGF-23 concentrations in serum increased significantly in patients with chronic kidney disease compared with healthy volunteers. In 2005 Shohei Nakanishi et al. concluded that: Serum FGF-23 is considered a valuable factor in predicting future development of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. In 2010, Kosaku Nitta et al. reported that in chronic renal disease, increased serum FGF-

23 levels in parallel with impaired renal function prior to a significant increase in plasma phosphorus, were weak. A contributing factor to vascular calcification, serum FGF-23 can predict death not only in CKD patients on dialysis but also in patients with pre-vascular chronic kidney disease. Similarly, Isakova and colleagues publishing research in 2011 showed that FGF-23 levels increase in advance of the increase of parathyroid hormone (PTH) and plasma phosphorus.

Recently, the recommendation of KDIGO 2017 emphasized that research is needed to increase understanding of the usefulness of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) as a marker, supplementary for therapeutic indications such as hypophosphorus therapy to prevent the progression of CKD or progression of left hypertension

In Vietnam, although there have been many studies on calcium-phosphorus metabolism disorders in patients with chronic kidney disease, they are only about calcium, phosphorus, PTH, vitamin D, alkaline phosphatase, beta cross laps, density bone, ... and so far, there are no published topics on serum FGF-23 levels in CKD patients and demonstrates the association of FGF-23 with bone mineral disorders. For this reason, we choose to carry out the thesis topic **"Study on serum FGF-23 and its relationship with some bone mineral disorders in chronic kidney disease patients"**.

2. Research objectives

- Determination of serum FGF-23 concentration in CKD patients at stage 3 to 5 and not yet on hemodialysis and maintained dialysis.

- Investigation of the relationship between serum FGF-23 concentration with some clinical factors (age, BMI, blood pressure), bone mineral (plasma calcium, plasma phosphorus, calcium-phosphorus product, PTH and vitamin D) and glomerular filtration rate in study subjects.

3. SCIENTIFIC AND PRACTICAL SIGNIFICANCE

3.1. Scientific significance

Chronic kidney disease and bone mineral disorders are two closely related conditions. FGF-23 is a biomarker reflecting early bone mineral disorders in patients with chronic kidney disease. This biomarker concentration changes at a very early stage, before there appear disorders of bone mineral factors. Therefore, quantitative serum FGF-23 provides early assessment of bone mineral disturbances in patients with chronic kidney disease.

3.2. Practical significance

- The FGF-23 concentration in CKD patients increases along with the stage of chronic kidney disease, and in maintained dialysis patients, the FGF-23 concentration is statistically

significantly higher than in the non-dialysis group. FGF-23 has better predictive value of bone mineral disorder than PTH.

- FGF-23 is a marker for early detection of bone mineral disorders in patients with chronic kidney disease and helps to orient the prevention and early treatment of these disorders.

4. CONTRIBUTION OF THE THESIS

It is the first thesis on the biological markers of FGF-23 in CKD patients with hemodialysis and maintained dialysis by artificial kidneys.

The statistically significant increase in the FGF-23 concentration in the CKD group and in the dialysis cycle group significantly increased compared to the hemodialysis group, reflecting an increase in bone mineral disorder.

- Serum FGF-23 concentration was positively correlated with urea and creatinine concentration and inversely correlated with glomerular filtration rate in the group of hemodialysis chronic kidney disease. There was a statistically significant positive correlation between the FGF-23 concentration with total calcium, phosphorus and calcium phosphorus product in the dialysis cycle chronic kidney disease group. There was a statistically significant inverse correlation between FGF-23 concentrations and age in the group of maintained dialysis kidney disease with a correlation coefficient $r = -0,295$.

STRUCTURE OF THE THESIS

The thesis has 119 pages with 4 chapters, 43 tables, 14 pictures, 05 diagrams, 118 references (in Vietnamese: 15, in English: 103). Problem statement and research objectives: 04 pages. Overview: 36 pages. Subjects and research methods: 21 pages. Research results: 29 pages. Discussion: 26 pages. Conclusions: 2 pages and recommendations: 1 page.

Chapter 1 LITERATURE REVIEW

1.1. OVERVIEW OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

1.1.1. Definition and classification of chronic kidney disease

Chronic kidney disease is defined as an abnormal kidney structure or function that occurs for more than 3 months, affecting the health of patients, manifested by albuminuria, or imaging abnormalities or impaired renal function as determined by glomerular filtration rate $<60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$.

1.1.2. Causes of chronic kidney disease

Classification of the causes of chronic kidney disease is based on the presence or absence of systemic diseases and the location of the pathological lesion in the kidney, including: glomerulonephropathy, kidney disease, vascular disease, genetic and cystic pathology.

1.1.3. Complications and prognostic factors for the progression of chronic kidney disease

- Anemia
- Lipid disorders
- Increased blood pressure
- Cardiovascular complications
- Nutrition issues
- Bone and bone mineral disorders

1.1.4. Treatments for Chronic Kidney Disease

Depending on the stage of CKD, there is an appropriate treatment approach, including conservative medical treatment and physical replacement therapy.

1.2. BONE MINERAL DISORDER, BONE NOURISHMENT IN KIDNEY DISEASE

1.2.1. Conceptual bone mineral disorders chronic kidney disease

Bone mineral disorder - chronic kidney disease (BMD-CKD) is a systemic disorder of bone and mineral salt metabolism caused by CKD manifested by one or more of the following factors: (1) metabolic abnormality of calcium, phosphorus, PTH, or vitamin D, (2) abnormal bone turnover, mineralization, volume, growth in length, or strength, (3) calcification of blood vessels and soft tissues other than bone.

1.2.2. Renal bone dystrophy

1.2.2.1. Definition of renal osteodystrophy

The Global Outcome Improvement Council for Kidney Disease has defined renal osteodystrophy:

- Osteodystrophy Renal is a form of bone lesions in patients with chronic kidney disease.
- Measurement of bone composition of bone mineral system disorders - chronic kidney disease can be quantified by histological measurement from bone biopsy.

1.2.2.2. Pathogenesis

1.2.2.3. Classification of renal osteodystrophy

Osteodystrophy has 4 pathological phenotypes that can be diagnosed in CKD: (1) cystic osteitis (high bone turnover with secondary hyperparathyroidism), (2) osteomalacia (low bone turnover with mineralization deficiency, associated with deficiency of vitamin D synthesis), (3) bone immobilization (low bone turnover due to excessive suppression of the parathyroid glands) and, (4) mixed bone dystrophy (with factors of high bone turnover and low bone turnover).

1.3. FIBROBLAST GROWTH FACTOR FGF-23

FGF-23 is a protein consisting of 251 amino acids (molecular weight 26 kDa) that is synthesized and secreted by bone cells and

osteoblasts. FGF-23 is made up of a leading amino signaling peptide (amino acids 1-24), a FGF-like chain (amino acids 25-179), and a carboxyl tip elongated chain (amino acids 180-251). FGF-23 circulates in the blood under three main forms, including: intact active form (iFGF-23), inactive C terminal form (cFGF-23) and N terminal fragment (N-terminal fragment).

FGF-23 directly increases the urinary excretion fraction of phosphorus (FePi) by reducing the expression of type II sodium-P agonist (NaPi-II) and indirectly decreasing phosphorus absorption in the gut by inhibits the activity of 25-hydroxy vitamin D-1 α -hydroxylase (1 α -hydroxylase). FGF-23 is found to reduce the expression of both NaPi-IIa and NaPi-IIc on the apical surface of the proximal tubular epithelium of the renal parenchyma. Additionally, FGF-23 appears to impair synthesis and accelerate the degradation of 1,25 (OH)₂ vitamin D.

1.3.2. Serum FGF-23 concentration

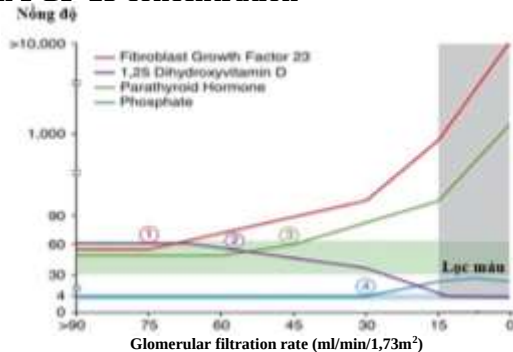


Figure 1.6. Changes in concentrations of FGF-23, PTH, phosphorus and 1,25 Dihydroxyvitamin D according to glomerular filtration rate

1.4. RELATIONSHIP OF FGF-23 WITH MINERAL DISEASE AND OTHER EFFECTS IN CKD DISEASE

An increase in FGF-23 levels was independently associated with a greater risk of death. In bone mineral metabolites such as PTH, phosphorus, phosphorus excretion rate, vitamin D levels were independently associated with mortality rate. FGF-23 is the strongest prognostic factor for mortality in multivariate analysis. The increasing concentrations of FGF-23 were independently associated with an increase in the rate of death, the status of transplant rejection in kidney transplant patients.

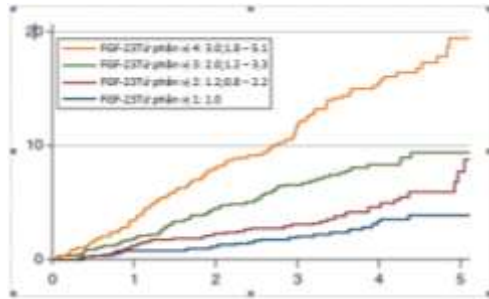


Figure 1.8. FGF-23 is an independent risk factor for death in patients with CKD at stage 2-4 (Cumulative mortality in patients with CKD increases significantly with increasing FGF-23)

Chapter 2

SUBJECTS AND METHODS OF RESEARCH

2.1. RESEARCH SUBJECTS

Our research was conducted from September 2015 to December 2016 at the department of nephrology and department of dialysis, Hue Central Hospital. We surveyed 213 people, divided into 3 groups: group of patients with chronic kidney patients who have not yet on dialysis from stage 3 to stage 5 (88 patients), group of patients with stage 5 chronic kidney patients are on dialysis period (61 patients) and control group (64 healthy people). In which, the control group was healthy people who had periodic health check-ups at the Department of Examination - Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital.

2.1.1. Selection criteria for the disease

Sampling method is convenient sampling. The study was performed on patients with stage 3 to stage 5 chronic kidney disease who have not dialysis yet and patients with end-stage CKD who are undergoing hemodialysis.

Criteria for selecting a control group

- Being healthy people who come for medical check-up at the Department of Examination - Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital, agree to participate in the study.

- There is no history of kidney disease, musculoskeletal disease, hepatobiliary disease, parathyroid disease and other endocrine-metabolic diseases; no smoking, no alcohol abuse.

- Do not use any drug preparations affecting bone turnover: calcium, phosphorus, vitamin D, osteoporosis drugs (bisphosphonate, raloxifene...) for at least 1 month of testing.

2.1.2. Exclusion criteria

- Acute renal failure

- The patients are in a critical, life-threatening condition.
- Patients do not have severe inflammation or infection.
- Patients with exacerbations of chronic kidney disease.
- Lupus kidney disease, chronic kidney disease caused by genetic transformation.

2.2. RESEARCH METHODS

2.2.1. Research design

A cross-sectional, Descriptive research, with control.

2.2.2. Means of research

- Portable Blood biochemical tests: Cobas 6000, AU 640, testers Electrolyte Analyzer Easylyte calcium, is used to test the biochemical indicators. The Evolis Twin Plus immunochemical assay machine is used to quantify serum FGF-23.

- High gauge, compass, blood pressure monitor: ALPK2 brand made in Japan.

2.2.6. The main research variables and techniques applied in the research

2.2.6.1. Clinical variables

- Personal indicators: height, weight, BMI.
- Blood pressure

2.2.6.2. Subclinical variables

- Biochemical indicators of blood: urea, creatinine, total calcium, calcium ion, phosphorus, calcium x phosphorus content. FGF-23, PTH, Vitamin D (25OH D₃) serum

- Set the time to take blood

Taking blood before 8:00 am, when the patients have not had breakfast and after 8 o'clock of fasting, the group of patients with hemodialysis will take blood before dialysis or after dialysis at least 24 hours.

- How to draw blood: Take about 3-5ml of blood

+ For serum tests such as urea, creatinine, vitamin D, PTH, FGF-23: put blood in a test tube without anticoagulants.

+ For tests using plasma such as total calcium, phosphorus: put blood in a test tube with anticoagulants.

2.2.6.3. Methods of testing biochemical indices

Quantification of biochemical indicators of blood: urea, creatinine, total calcium, calcium ion, phosphorus by automatic biochemistry machine at the Department of Biochemistry - Hue Central Hospital.

- + **Evaluation of glomerular filtration rate:**

- Formula CKD-EPI 2009 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

$$\text{GFR eGFR (ml / min / 1.73m}^2\text{)} = 141 \times \text{min (sCr / k, 1)}^{-\alpha} \times \text{max (sCr / k, 1)}^{-1.209} \times 0.993^{\text{years old.}}$$

If female: $\times 1,018$. If the investigatees are black: $\times 1,159$.

In which: sCr: serum creatinine concentration (mg / dl); k: female = 0.7; male = 0.9; α : female 0.329, male = 0.411; min: the smallest number of sCr / k or 1; max: the maximum number of sCr / k or 1. In this study, we use pre-installed online software to calculate the glomerular GFR formula to calculate.

+ Test method for serum PTH

- Principle: The sample was measured based on the electrochemical immunoluminescence principle according to the Sandwich principle, the tools performed: Cobas 6000 machine. The total measurement process included 18 minutes.

+ Method of quantifying vitamin D:

In this study, we quantified the primary vitamin D as 25-OH-D₃

- Implementation tools: Cobas 6000 machine

- Principle: Quantitative according to the immunization method of competition, using electroluminescent immunization technology (ECLIA). Total time to analyze a sample is 18 minutes.

2.2.6.4. Biochemical blood test to quantify concentration of FGF-23

- Principle: Using enzyme-linked immunosorbent technique (ELISA: Mene-Liked-ImmunoSorbent-Assay) according to sandwich principle, on Evolis Twin Plus machine manufactured by Germany, chemical of Aviscera Bioscience.

In our study, quantitative concentration of FGF-23 is quantitative iFGF-23 (intact FGF-23).

2.3. DATA PROCESSING METHODS

Data in our study were analyzed on software: SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences), Microsoft Excel 2010.

2.4. ETHICS IN SCIENTIFIC RESEARCH

The research topic in the thesis is carried out after being approved by the research ethics committee of University of Medicine and Pharmacy and Hospital, Hue University.

Chapter 3 RESULTS

Through a study of 213 people including 64 healthy people as a control group, 88 patients with CKD patients not yet on dialysis and 61 patients with maintained dialysis kidney patients, we obtained

the following results:

3.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF STUDY SUBJECTS

3.1.1. Age and gender characteristics

The mean age of the control group was 50.33 ± 16.58 ; group of not yet on hemodialysis CKD is 54.8 ± 14.62 and the group of chronic kidney disease is 49.23 ± 14.31 ; The difference was not statistically significant for age between the 03 research groups ($p > 0.05$). The majority of patients are aged ≥ 40 and the oldest is 80 years old.

The control group has the ratio of male / female of 38/26 (59.4 / 40.6%), the chronic kidney disease group with no dialysis 42/46 (47.7 / 52.3%), the dialysis group has the rate of male / female ratio of 34/27 (55.7 / 44.3). There was no gender difference between the treatment and control groups with $p > 0.05$

3.1.2. Some clinical and subclinical features of study subjects

3.1.2.1. Clinical features

The control group had average BMI of $20.33 \pm 1.963 \text{ kg / m}^2$, the group of not yet on HD chronic kidney disease had mean BMI of $20.51 \pm 2.772 \text{ kg/m}^2$; the group of chronic kidney disease on maintained dialysis had a BMI of $20.59 \pm 1.953 \text{ kg / m}^2$. There was no statistically significant difference in BMI between the three study groups with $p > 0.05$.

The rate of hypertension in the HD group was higher than that of the hemodialysis group which was statistically significant (the rate of patients with hypertension including patients being treated for blood pressure drugs).

3.1.2.2. Some subclinical characteristics of research subjects

The mean blood urea concentration in the non-dialysis patients was $22.05 \pm 10.948 \text{ mmol / l}$, and in the maintained dialysis group was $21.15 \pm 4.429 \text{ mmol / l}$, this difference was not statistically significant with $p > 0.05$. Regarding the average serum creatinine concentration in the maintained dialysis treatment group was $557.39 \pm 270,150 \text{ micromol / l}$, higher than the group of hemodialysis patients with mean creatinine concentration of $448.48 \pm 289,124 \text{ micromol / l}$. This difference was statistically significant.

The mean phosphorus concentration in the control group was $1.28 \pm 0.226 \text{ mmol / l}$, in the group of CKD patients not yet on dialysis was $1.89 \pm 0.699 \text{ mmol / l}$, in the dialysis treatment group was $2.030 \pm 0.543 \text{ mmol / l}$. Compared to the control group, the blood phosphorus concentration in the 2 groups of chronic kidney disease was statistically higher, but between the two groups of CKD and not on dialysis, this difference was not statistically significant with $p > 0.05$. Group dialysis cycle calcium x phosphorus have average area of $5.11 \pm 1.999 \text{ mmol}^2 / \text{L}^2$ higher than not yet on HD blood Ca x P

volume of 3.72 ± 1.313 average $\text{mmol}^2 / \text{L}^2$ are intended statistical meaning.

3.1.3. Characteristics of PTH, 25 OH D₃ (vitamin D) concentration of study subjects

3.1.3.1. PTH concentration of study subjects

Average concentration of PTH hormone in the control, CKD and CKD cycle groups were 37.74 ± 114.893 ; 121.39 ± 119.035 ; 171.73 ± 205.29 pg / ml, respectively. PTH increased gradually with the severity of chronic kidney disease, with statistical significance with $p < 0.05$. There was no statistically significant difference in PTH concentration by sex and by age group in the study groups. The number of patients with PTH concentrations > 150 pg / ml in 2 groups of CKD who have not undergone dialysis and are undergoing maintained dialysis is similar.

3.1.3.2. 25OH D₃ (Vitamin D) concentration of study subjects

The average vitamin D concentration in the group of maintained dialysis patients was 21.61 ± 5.873 ng / ml, 22.53 ± 11.222 ng / ml lower than the CKD group not yet on dialysis, but the difference was not statistically significant with $p > 0.05$. However, the mean vitamin D levels in the 2 groups of chronic kidney disease were statistically significantly lower than the control group.

3.2. FGF-23 RESULTS

3.2.1. FGF-23 concentration of study subjects

Table 3.16. FGF-23 concentrations of study subjects

Researchers		Control group ¹ (n = 64)	not yet on HD ² (n = 88)	HD ³ (n = 61)
FGF-23 (pg / ml)	Median	29.19	263.36	708.55
	smallest	14.1	62.8	85.6
	biggest	58.1	1063.9	1403.7
	Average $\pm$ SD	$32.53 \pm 9,803$	333.01 ± 243.023	$717.66 \pm 357,360$
	p	$p^{1 \& 2}; p^{1 \& 3}; p^{2 \& 3} < 0.05$		

Comment: There was a statistically significant difference in FGF-23 concentration in 3 study groups. In which, FGF-23 in the HD group is higher than the group not yet on dialysis and the control group which has statistical significance.

Table 3.17. FGF-23 levels according to the stage of chronic kidney disease

Stage		not yet on hemodialysis CKD n = 88			HD n = 61
		3 (n = 20)	4 (n = 26)	5 (n = 42)	
FGF-23 pg/ml	Median	94.53	207.75	390.71	708.55

	smallest	62.8	132.6	221.8	85.6
	biggest	128.1	947.7	1063.9	1403.7
	Average $\pm$ SD	95.24 $\pm$ 20,679	309.72 $\pm$ 224.16	460.65 $\pm$ 223.33	717.66 $\pm$ 357.36
	p	<0.05			

Comment: The concentration of FGF-23 proportional to the severity of chronic kidney disease, chronic kidney disease at a higher stage 5 stage 4 and stage 3 with statistical significance.

Table 3.18. FGF-23 concentrations according to age groups of study subjects

Researchers Index		Control group ¹ (n = 64)	not yet on HD ² (n = 88)	HD ³ (n = 61)
FGF-23 (pg / ml)	$\leq$ 40 years old	35.37 $\pm$ 10,675	362.31 $\pm$ 242,630	779.66 $\pm$ 374.724
	n	23	17	17
	41-60 years old	28.80 $\pm$ 7.042	317.16 $\pm$ 235.525	752.39 $\pm$ 357,653
	n	19	27	27
	> 60 years old	32.77 $\pm$ 10,241	331.41 $\pm$ 252,087	600.50 $\pm$ 331,529
	n	22	44	17
p		> 0.05	> 0.05	> 0.05

Comment: No statistically significant difference levels of FGF-23 between three age groups in the three groups studied.

Table 3.19. FGF-23 concentrations by sex of study subjects

FGF - 23 (pg / ml)						
Researchers	Control group ¹ (n = 64)		not yet on HD ² (n = 88)		HD ³ (n = 61)	
	Female ^a	Male ^b	Female ^c	Male ^d	Female ^e	Male ^f
Median	29.67	28.86	250.64	280.13	739.96	704.78
Smallest	14.1	15	62.8	64.5	216.3	85.6
Biggest	58.1	48	1063.9	967.2	1403.7	1342
Average $\pm$ SD	33.78 $\pm$ 11,128	31.67 $\pm$ 8,837	314.52 $\pm$ 225.45	353.26 $\pm$ 262.17	774.31 $\pm$ 338.86	672.68 $\pm$ 370.15
P	> 0.05		> 0.05		> 0.05	

Comment: No difference was statistically significant between levels of FGF - 23 between the two female and the 3 male teams.

Table 3.20. FGF-23 concentration in the group of chronic kidney disease according to total calcium concentration

Total calcium		Decrease ⁽¹⁾ (<2.15 mmol / l)	Normal ⁽²⁾ (2.15-2.5 mmol / l)	Increase ⁽³⁾ (> 2.5 mmol / l)
FGF - 23 (pg / ml)	Median	239.75	430	909
	smallest	64.5	62.8	408.9
	biggest	1063.9	1342	1403.7
	Average $\pm$ SD	315.84 $\pm$ 252.21	506.71 $\pm$ 330.39	906.26 $\pm$ 305.1
	p	p ^{1 & 2 & 3} <0.05; p ^{1 & 2} <0.05; p ^{2 & 3} <0.05; p ^{1 & 3} <0.05		

Comment: - The concentration of FGF-23 increases when the total calcium concentration increases.

- FGF-23 concentration in total calcium group increased higher than normal total calcium group and decreased statistically.

Table 3.21. FGF-23 concentration in the group of chronic kidney disease according to tumor phosphorus concentration according to KDOQI 2003

Phosphorus of blood		Normal (≤ 1.78 mmol / l)	Increase (> 1.78 mmol / l)
FGF - 23 (pg / ml)	Median	295.05	566,483
	smallest	62.8	64.5
	biggest	1275.3	1403.7
	Average $\pm$ SD	386,081 $\pm$ 307.23	580,531 $\pm$ 361.29
	p	0.001	

Comment: FGF-23 concentration in phosphorus group

increased significantly higher than normal phosphorus group.

Table 3.22. Concentration of FGF-23 in the group of chronic kidney disease by volume of blood Ca x P

Calcium x phosphorus		Normal ($<4.4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$)	Increase ($\geq 4.4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$)
FGF - 23 (pg / ml)	Average $\pm$ SD	338.61 $\pm$ 267.21	611.25 $\pm$ 362.19
	Median	254.10	582
	Smallest	62.8	64.5
	Biggest	1275.3	1403.7
	P	p <0.05	

Comment: The concentration of FGF-23 in calcium x phosphorus group increased volume of higher than calcium x phosphorus group numerical analysis normal, p <0.05.

Table 3.23. FGF-23 concentrations according to PTH concentrations of study subjects

FGF-23 (pg / ml)			Control group ¹ (n = 64)	not yet on HD ² (n = 88)	HD ³ (n = 61)
PTH (pg / ml)	<150 (n = 166)	Average $\pm$ SD	32.53 $\pm$ 9,803	325.84 $\pm$ 262.38	639.09 $\pm$ 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)	Average $\pm$ SD		352.14 $\pm$ 185.21	847.46 $\pm$ 386.23
		p	p ^{2&3} <0.05		
		n (%)		24 (27.27)	23 (37.70)

Comment: The concentration of FGF-23 in the group higher HD dialysis group had no statistical significance in classification PTH levels <150 and ≥ 150 pg / ml.

Table 3.24. FGF-23 concentration according to 25OH D₃ (vitamin D) in the group of chronic kidney disease

Vitamin D		Reduced ($<30 \text{ ng / ml}$)	Normal ($\geq 30 \text{ ng / ml}$)
FGF - 23 (pg / ml)	Average $\pm$ SD	512,513 $\pm$ 364,219	387,212 $\pm$ 253,854
	Median	426,636	380,992
	smallest	62.8	70.7
	biggest	1403.7	894.8
	p	p ^{1&2} > 0.05	

Comment: The concentration of FGF-23 in the group under 30 vitamin D levels ng / mL higher than 30 ng / ml, the difference

was not statistically significant, $p > 0.05$.

3.3. CORRELATION BETWEEN FGF-23 AND FACTORS IN CKD PATIENTS

3.3.1. Correlation between the FGF-23 concentration with factors in the group of CKD not yet on dialysis

3.3.1.1. Correlation between FGF-23, PTH and 25 OH D₃ (vitamin D) concentrations with other factors

- No statistically significant correlation between FGF-23 levels and clinical factors was found in the conservative treatment group of chronic kidney disease.

- FGF-23 concentration correlated statistically positively with urea and creatinine concentrations and inversely correlated with glomerular filtration rate in the group of CKD not yet on dialysis.

3.3.1.2. Analysis of univariate linear regression between FGF-23 and related factors in the group of CKD not yet on dialysis

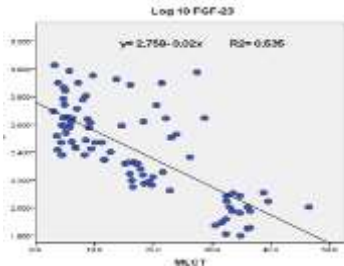


Figure 3.5. Linear regression between logarithm of 10 concentrations of FGF-23 and GFR in group of CKD not yet on dialysis

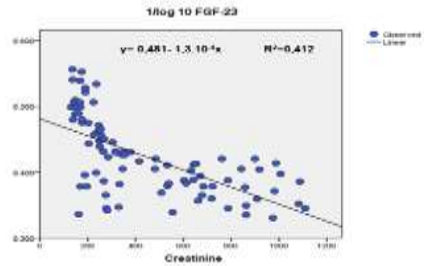


Figure 3.6. Linear regression between 1/ logarithm of 10 FGF-23 concentrations and creatinine concentrations in group of CKD not yet on dialysis

3.3.1.3. Multivariate linear regression analysis between FGF-23 and related factors in the group of CKD not yet on dialysis

Multivariate linear regression equation:

Log10 (FGF-23) Not yet on hemodialysis group = $2.374 - 0.008$ (Ure) - 0.02 (GFR)

3.3.2. Correlation of FGF-23 concentration with factors in CKD maintained dialysis group

3.3.2.1. Correlation between FGF-23, PTH and 25OH D₃ (vitamin D) levels with factors

There was a statistically significant inverse correlation between FGF-23 concentration and age in the group of maintained dialysis kidney disease with correlation coefficient $r = -0.295$ and p

<0.05.

There was a statistically significant positive correlation between the FGF-23 concentration with total calcium, phosphorus and calcium phosphorus product in the HD group.

3.3.2.2. Analysis of univariate linear regression between FGF-23 and related factors in group CKD maintained dialysis

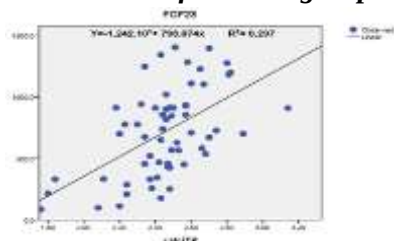


Figure 3.7. The linear regression between the FGF-23 concentration and total calcium in the maintained dialysis group

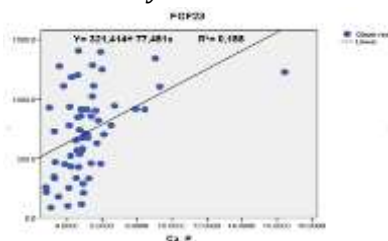


Figure 3.8. Linear regression between FGF-23 concentration and calcium-phosphorus product in group CKD maintained dialysis

3.3.2.3. Multivariate linear regression analysis between FGF-23 and related factors in group CKD maintained dialysis

Multivariate linear regression equation:

$$\text{FGF-23 Dialysis group} = -4241.48 + 14,127 (\text{HATT}) + 954,984 (\text{CaTP}).$$

Chapter 4 DISCUSSION

4.1. RESEARCH RESULTS ON SUBJECTS

4.1.1. General features

4.1.1.1. Age

The average age of the control group was 50.33 ± 16.58 ; group of not yet on hemodialysis CKD is 54.8 ± 14.62 and the group of chronic kidney disease is 49.23 ± 14.31 ; The difference was not statistically significant regarding age between the 03 research groups ($p > 0.05$). The majority of patients are aged ≥ 40 and the oldest is 80 years old. This result is similar to that of Nguyen Hoang Thanh Van on the concentration of beta-crosslaps and parathyroid hormone in patients with end-stage chronic kidney disease, the mean age of the control group is 47.03 ± 19.55 years old; conservative treatment group was 54.74 ± 18.60 years old; The HD group is 48.94 ± 14.45 years old, there is no statistically significant difference between 3 research groups on age. According to Hoang Trong Ai Quoc research on asymmetric dimethylarginine plasma and associated with some cardiovascular risk factors in patients with

chronic kidney disease, the average age of patients was 54.57 ± 18.39 age.

Foreign studies such as Shardlow et al. in 2017 on 1664 stage 3 chronic kidney patients on FGF-23, Vitamin D and PTH showed average age of 73.0 ± 8.9 years of age. The research of Lukaszyk in 2015 via FGF showed 23 out of 84 patients with chronic kidney disease patients with an average age of 69 ± 12 , 52 ± 9 control group. The study of Martin H. de Borst in 2017 included 336 patients with a mean age of 73.0 ± 4.9 years of age. These studies all have a higher average age than our studies.

4.1.1.2. Gender

In the control group, the ratio of men / women is 38/26 (59.4 / 40.6%); in the group of not yet on hemodialysis CKD 42/46 (47.7 / 52.3%); in the dialysis cycle group 34/27 (55.7 / 44.3). There was no gender difference between the treatment and control groups with $p > 0.05$. Other studies in chronic kidney disease such as the research by Nguyen Hoang Thanh Van (2015) has the percentage of female 44.07%, male 55.93% in the control group; in the sick group, the rate of male is 55.93% and female is 45.45%. Vu Le Anh's study in 2011 on 51 chronic kidney patients in Ho Chi Minh, has 32 men, 19 women. Huynh Trinh Tri research which had a sample size of 122 chronic kidney patients in An Giang showed that women accounted for 60 diseases (49.2%), men accounted for 62 children (50.8%). However, national studies have similar gender results as our research.

In Chathoth Shahanas's study of increasing concentrations of FGF-23 predicted mortality in patients with chronic kidney disease in 2015, the proportion of male / female is 63/26. The large UK study of 1,664 CKD patients on the effect of vitamin D status on the relative increase in Taal's FGF-23 and PTH levels was 61% female and 39% male. In Chudek's study in Poland on 3,780 chronic kidney patients, there were 1,982 men and 1,798 women. Thus, our research is different from other research abroad.

4.1.2. Clinical and subclinical characteristics of research subjects

4.1.2.1. BMI

The control group had an average BMI 20.33 ± 1.963 kg / m², the group not yet on HD chronic kidney disease had a BMI of $20.51 \pm$ average 2.772 kg / m²; the group of chronic kidney disease on maintained dialysis had a BMI of 20.59 ± 1.953 kg / m². There was no statistically significant difference in BMI between the three study groups with $p > 0.05$.

According to Hoang Trong Ai Quoc in Hue in 2015 on 176 CKD patients with BMI results of 20.18 ± 2.78 kg / m², Nguyen Hoang Thanh Van's 2015 study in Hue showed no difference. The

difference was statistically significant in BMI among research groups ($p > 0.05$). National studies have the same results as our own. Ahmed Fayed's 2018 study of 100 patients on FGF-23 showed that FGF-23 was a strong predictor of insulin resistance among CKD patients showed a BMI of $23.2 \pm 2.7 \text{ kg / m}^2$. There are no differences between the control group and the group with chronic kidney disease. Yamada's 2016 study of 142 patients on serum phosphorus urinary / FGF-23 as a marker of atherosclerosis on stage 1 to stage 3 chronic kidney disease in Japan had a BMI of $25.0 \pm 4.4 \text{ kg / m}^2$. Thus, the foreign studies have higher BMI than our research.

4.1.2.2. Calcium ion - Whole calcium - phosphorus

The average concentration of calcium ion in the control group was $1.22 \pm 0.063 \text{ mmol / l}$, in the group of not yet on hemodialysis CKD was $1,080 \pm 0.234 \text{ mmol / l}$, in the dialysis group was $1,180 \pm 0.140 \text{ mmol / l}$. Calcium ion in the maintained dialysis group is higher than the group of not yet on hemodialysis CKD which had a statistical significance with $p < 0.05$. Total calcium in the chronic kidney disease group with maintained dialysis treatment was $2,450 \pm 0.244 \text{ mmol / l}$, higher than $2,010 \pm 0.364 \text{ mmol / l}$ in the group not yet on dialysis treatment with $p < 0.05$. The mean phosphorus concentration in the control group was $1.28 \pm 0.226 \text{ mmol / l}$, in the group of CKD patients not yet on dialysis was $1.89 \pm 0.699 \text{ mmol / l}$, in the dialysis treatment group was $2.030 \pm 0.543 \text{ mmol / l}$. Compared to the control group, the blood phosphorus concentration in the 2 groups of chronic kidney disease was statistically higher, but between the two groups of CKD and not on dialysis, this difference was not statistically significant with $p > 0.05$. Group dialysis cycle calcium x phosphorus have average area of $5.11 \pm 1.999 \text{ mmol}^2 / \text{L}^2$ higher than not yet on HD blood Ca x P volume of 3.72 ± 1.313 average $\text{mmol}^2 / \text{L}^2$ are intended statistical meaning.

According to Nguyen Vinh Hung's study in 2009, the average concentration of total calcium was: $1.84 \pm 0.42 \text{ mmol / l}$, the average concentration of ionized calcium was: $0.84 \pm 0.16 \text{ mmol / l}$ which were statistically significant lower than that of the control group. The mean plasma phosphorus concentration: $2.92 \pm 0.84 \text{ mmol/l}$ was statistically significant higher than the group. According to Nguyen Thi Hoa in 2014 in the group of patients with CKD on maintained dialysis, plasma phosphorus concentration is $2.09 \pm 0.46 \text{ mmol/L}$ higher than the control group with statistical significance, total calcium concentration in plasma is statistically significant. $2.11 \pm 0.20 \text{ mmol / L}$ was statistically significant lower than the control group, the plasma calcium - phosphorus product was $4.40 \pm 1.05 \text{ mmol}^2 / \text{l}^2$.

The study of Ana Pires in 2017 on 2,507 patients with CKD, the mean blood calcium concentration was 9.1 ± 0.6 mg / dl (2.27 ± 0.15 mmol / l), the blood phosphorus concentration was 3.5 ± 0.7 (1.17 ± 0.23 mmol/l).

4.1.2.3. Urea - Creatinin- Glomerular filtration rate

The mean blood urea concentration in the non-dialysis CKD group was 22.05 ± 10.948 mmol / l, and in the maintained dialysis group was 21.15 ± 4.429 mmol / l, this difference was not statistically significant. $p > 0.05$. Regarding the average serum creatinine concentration in the maintained dialysis treatment group was $557.39 \pm 270,150$ micromol / l, higher than the group of hemodialysis patients with mean creatinine concentration of $448.48 \pm 289,124$ micromol / l. statistical meaning.

According to Nguyen Thi Hoa's study in 2014, the average concentration of urea and creatinine were 20.4 ± 5.4 mm ol / L and 712.4 ± 204.7 μ mol / L, respectively. Research results of Nguyen Thi Kim Thuy in 2011 showed that the urea index averaged 68.3 mg / dl with a standard deviation of 28.8 mg / dl (minimum: 10.0, highest: 107.0 mg / dl), mean blood creatinine concentration was 7.3 ± 4.9 mg / dl (minimum: 1.1 mg / dl, highest: 22.0 mg / dl).

4.1.2.4. PTH hormone concentration

Average concentration of PTH hormone in the control groups, CKD and CKD cycle was 37.74 ± 114.893 ; 121.39 ± 119.035 ; 171.73 ± 205.29 pg / ml, respectively. PTH increased gradually with the severity of chronic kidney disease, with statistical significance with $p < 0.05$. There was no statistically significant difference in PTH concentration by sex and by age group in the study groups. According to Nguyen Hoang Thanh Van in 2015, the PTH hormone concentration of the 3 groups were 23.09 ± 9.58 ; 228.05 ± 172.55 ; 324.64 ± 287.23 pg / ml, respectively. There is a difference in PTH concentration by sex in which women has higher PTH concentration than men do, this is different from our study. According to Nguyen Thi Kim Thuy in 2011, over 40 patients with CKD maintained hemodialysis at Military Central Hospital 108 had an average PTH hormone concentration of 100.10 ± 100.08 pg / ml. According to Hamdy Sliem in 2011, on 46 chronic kidney patients on dialysis had an average PTH concentration of 296.3 ± 56.1 pg / ml. According to a research by De Boer in 2002 on 218 patients with glomerular filtration rate of 34 ml medium/min/1.73m² with PTH hormone levels cancer was 146 ± 139 pg per/ml.

Thus, compared with different studies of domestic and foreign authors, the PTH concentration differs from our study, this can be explained due to different study subjects, the number of studied samples, race, duration of illness, duration of dialysis cycles,

and varied conditions of conservative medical treatment.

4.1.2.5. Vitamin D concentration (25OH D₃)

The average vitamin D concentration in the group of maintained dialysis patients was 21.61 ± 5.873 ng / ml, 22.53 ± 11.222 ng / ml lower than the CKD group not yet on dialysis, but the difference was not statistically significant with $p > 0.05$. However, the mean vitamin D levels in the 2 groups of chronic kidney disease were statistically significantly lower than that of the control group. The study of Wei Chen et al. in 2016 on 20 CKD patients with an average glomerular filtration rate of 32.9 ± 8.9 ml / min / 1.73 m^2 had an average Vitamin D concentration of 36 ± 13 ng / ml which is different from our results since our research group is predominantly hemodialysis patients with CKD and mainly stage 4-5 CKD patients with glomerular filtration rate <30 ml / ph / 1.73 m^2 . In Muras' study on 26 patients with chronic renal failure, the concentration of vitamin D was 4.89 ± 3.28 pg / ml. In the study of Ahmed Fayed on 100 patients with stage 3-5 CKD, the mean vitamin D concentration of 16.8 ± 6.5 ng / ml was statistically significantly lower with $p < 0.001$ when compared to the group. The control group had an average vitamin D concentration of 36.6 ± 3.4 ng / ml. This result is similar to our study.

4.2. CHARACTERISTICS OF FGF-23

In the study, the mean and median FGF-23 concentration in the control group was $32.53 \pm 9,803$ and 29.19 (14.1-58.1) pg / ml, in the group of CKD not yet on dialysis was $333.01. \pm 243.02$ and 263.36 (62.8-1063.9) pg / ml, in the CKD group was 717.66 ± 357.36 and 708.55 (85.6-1403.7) pg / ml. This difference is statistically significant between the 3 groups with $p < 0.05$.

Currently by reference, in Vietnam there is no research on FGF-23 in patients with chronic kidney disease.

In a few foreign studies, increased FGF-23 levels were found in CKD patients compared with healthy control group. However, the level of increase in FGF-23 varied widely between studies, depending on many factors such as glomerular filtration rate, phosphorus, and vitamin D.

According to Lukaszyk's 2015 study on 84 patients with stage chronic kidney (2-3) showed that the median FGF-23 concentration was 46 (32-60) pg / ml higher than the control group with median of $13, 5$ (11-17) pg / ml is statistically significant with $p < 0.001$. In the 2018 Fayed study of insulin resistance in patients with stage 3-5 CKD patients, 100 patients showed that the mean concentration of FGF-23 was 234.1 ± 23 pg / ml, the median was 235 pg / ml, which was statistically significant higher than the control group, $p < 0.01$, these results were similar to the not yet on HD chronic kidney disease group. Our blood samples (stage 3-5 chronic kidney disease) had a median of 263.36 pg / ml. According to a study

by Li J.-X in 2018, 128 stage 1 to 5 CKD patients with FGF levels -23 mean was 337.4 ± 67.3 pg / ml with stage 4 CKD having mean FGF-23 concentration of 203.4 ± 21.3 pg / ml and stage 5 being 317.5 ± 21.7 pg / ml. According to the Westerberg study in 2007, 72 patients with stage 1-5 chronic kidney disease had an average FGF-23 concentration of 235 ± 367 pg / ml of which in the group of stage 3 chronic kidney disease, the mean FGF-23 concentration was 56 ± 31 pg / ml, CKD stage 4 was 266 ± 315 pg / ml and CKD stage 5 was 702 ± 489 pg / ml, compared to our study results in the table 3:21, the numbers are quite similar.

From the results of the study, according to tables 3.23, 3.24, 3.25 and 3.26, the FGF-23 concentration increased very high, statistically significant in the group of patients with increased phosphorus concentration, Ca x P product, PTH and Vitamin D. This reduction is similar to that of Westerberg and that of Li J.-X.

According to the results of table 3.23, we see that the average increase in the average FGF-23 concentration is more significant in the HD group than the group not yet on dialysis in the PTH subclass above and below 150 pg / ml. 23 compared with PTH, as results in Table 3.12 show that there is no statistically significant difference when comparing average PTH concentration between 2 groups of CKD and HD in PTH concentration class from <150 and above. 150 pg / ml.

The high concentration of FGF-23 corresponds to the decrease in total calcium, phosphorus and calcium ion, vitamin D, and the estimated low glomerular filtration rate. In studies published in the world today, we find that serum FGF-23 levels are associated with different biochemical parameters in the stages of chronic kidney disease with different degrees of kidney function. Similar to previous reports, our study also showed that FGF-23 increased in the later stages of chronic kidney disease and that FGF-23 was significantly increased in patients with stage 4 CKD or above.

4.3. RELATIONSHIP BETWEEN FGF-23 AND RESEARCH SUBJECTS' CHARACTERISTICS

4.3.1. Relation - correlation of FGF-23 with common trait factors

- Age

Concentration of FGF-23 in the group with chronic kidney disease not on dialysis are not statistically significantly correlated with the age factor, but in the group with chronic kidney disease on dialysis cycle period has negative correlation with statistically significant coefficient $r = -0.295$ and $p > 0.05$.

According to the research results of Yaghoubi 2016 on 80 patients

with chronic kidney disease not on dialysis showed that FGF-23 concentrations have no statistically significant correlation with Age. In the study by Weber announced in 2003, results among end-stage chronic kidney disease showed that FGF-23 had no statistically significant correlation with the factor Age. In the announcement of Li.J.-X in 2018 on 128 patients with chronic kidney disease from stage 1 to stage 5 showed that FGF-23 concentrations have no statistically significant correlation with Age. According to the author Guillaume Jean (2009), a study of 219 CKD maintained dialysis patients in France showed that the FGF-23 concentration was linearly related to the patients' ages, with correlation coefficient $r^2 = -0.02$, $p = 0.04$. According to Rodelo-Haad in 2018 on patients on maintained dialysis, it was found that FGF-23 had a statistically significant inverse correlation with age with a correlation coefficient $r = -0.25$, $p < 0.01$.

Thus, our study has the same results as that of Rodelo in Italy, Guillaume Jean in France on the inverse correlation as well as our correlation coefficient is similar. However, there are differences in the studies of Yaghoubi, Weber, Li.J.-X. This shows that the relationship between FGF-23 and age is still debated.

- BMI

According to the results from Table 3.26 and 3.30 in the study, we found that BMI did not correlate with FGF-23 concentration in both treatment groups with $p > 0.05$.

According to Yaghoubi et al. in 2016, on 80 patients with chronic kidney dialysis patients, the FGF-23 concentration did not correlate with BMI ($p = 0.75$). Montford's study on 654 maintained dialysis patients, BMI was not linearly associated with FGF-23 levels, however when adjusted for factors including hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus, blood phosphorus, vitamin D, PTH showed that high FGF-23 concentrations were statistically significant with low BMI with $r = -0.31$, $p = 0.008$. Research of Jiayi Yan in 2017 on 180 patients with chronic kidney disease at stages 3-5 showed LogFGF-23 is inversely correlated with BMI with correlation coefficient $r = -0.15$, $p = 0.045$.

Thus, our research is different from the above studies. This difference may be due to the study design as well as the object of our study including 2 groups, considered generally and individually.

4.3.2. Associating FGF-23 with biochemical factors

- Blood calcium, phosphorus, Ca x P product

Concentration of FGF-23 in the group with chronic kidney disease not on dialysis with no linear correlation with the concentration of calcium ions, calcium total, phosphorus and area of Ca x P, however, in the group

with chronic kidney disease on dialysis cycle, the concentration of FGF-23 is positively correlated with the ionic calcium, total calcium, phosphorus and Ca x P number with statistically significant $p < 0.001$, in which total calcium and Ca x P product has the strongest correlation coefficient ($r = 0.545$ and 0.433). According to the author Rodelo, Ln (FGF-23) are linearly correlated to the concentration of phosphorus with $r = 0.61$ and $p < 0.001$, but no linear correlation with calcium ions with $r = 0.03$ and $p = 0.7$. According to Tarek Zakaria El Baz, FGF-23 is related and has a statistically significant positive correlation with blood phosphorus ($r = 0.623$, $p < 0.001$), calcium ($r = 0.534$, $p < 0.001$) and the product of calcium x phosphorus ($r = 0.412$, $p = 0.001$). According to Westerberg in 2007, FGF-23 concentration has a statistically significant positive correlation with blood phosphorus ($r = 0.69$, $p < 0.001$) but no correlation with blood calcium concentration. Jiayi Yan's 2017 study showed that logFGF-23 is positively correlated with blood calcium ($r = 0.37$), blood phosphorus ($r = 0.57$) and the product of calcium x phosphorus ($r = 0.64$) with $p < 0.001$.

Thus, the results from our study are quite similar to other authors around the world, but in our group of hemodialysis patients, the results have several differences, this may be due to the small number of study samples, differing in the number of patients in all stages of chronic kidney disease.

- PTH

Through the study, FGF-23 did not have a linear relationship with PTH levels that were statistically significant in both dialysis and maintained dialysis chronic kidney disease groups. But PTH positively correlated with phosphorus concentration, calcium-phosphorus, urea, creatinine product and inversely correlated with ionic calcium, total calcium, glomerular filtration rate was statistically significant in the group of not yet on HD chronic kidney disease.

According to Jiayi Yan's study in 2017, Log FGF-23 is positively correlated with logPTH with $r = 0.35$, $p < 0.001$. In Sliem Hamdy's 2011 study on 46 CKD patients with maintained dialysis, FGF-23 concentration positively correlates with PTH ($r = 0.6$; $p = 0.001$), PTH has a statistically significantly positive correlation for blood phosphorus ($r = 0.7$; $p = 0.001$) and inversely correlated with blood calcium ($r = -0.6$; $p = 0.001$).

But in Yaghoubi's 2016 study on 80 dialysis chronic kidney patients in Tehran- Iran, the FGF-23 concentration did not correlate statistically with PTH ($r = -0.12$ with $p = 0.28$). According to Westerberg (2007), logFGF-23 has a statistically significant positive correlation with PTH ($r = 0.56$; $p < 0.001$), but analysis in CKD group at stage 4-5 does not show statistically significant correlation ($r = 0.17$; $p = 0.35$).

Thus, analysis of the results of different studies around the world shows that the results of PTH are quite different among studies.

- Vitamin D (25OH D₃)

FGF-23 concentration is not statistically significantly correlated with vitamin D. In the group with chronic kidney disease not on dialysis, the concentration of Vitamin D levels correlated with total calcium concentrations and statistically significantly inversely correlated with phosphorus concentration, calcium-phosphorus product.

According Yaghoubi's 2017 study on 80 patients with chronic kidney disease not on dialysis, FGF-23 is also not correlated and not statistically significantly correlated with Vitamin D ($r = -0.19$; $p = 0.33$). Likewise, Westerberg's study on 72 CKD patients who had not undergone dialysis showed that FGF-23 was not statistically significantly linearly associated with vitamin D levels. According to Montford in 2013, there was no statistically significant correlation between FGF-23 and Vitamin D concentrations. Thus, our research results are quite similar to other studies in the world.

4.3.3. Linear regression analysis between FGF-23 and factors

In the group of CKD not yet on dialysis: urea, creatinine, and GFR were the three factors that had the most influence on LogFGF-23, with statistical significance, of which GFR had the most influence with correlation coefficient $R^2 = 0.306$. The multivariate regression equation predicts the concentration of FGF-23 as follows:

Log₁₀ FGF-23 not yet on dialysis group = $2.374 - 0.008$ (Ure) - 0.02 (GFR).

With the correlation coefficient $R^2 = 0.597$, this multivariate regression model explains 59.7% of the change in LogFGF-23 with $p < 0.0001$.

In the CKD maintained dialysis group: total calcium, phosphorus, calcium x phosphorus and age affect the concentration of FGF-23 with statistical significance. The multivariate linear regression program predicts the FGF-23 concentration as follows:

FGF-23 Dialysis group = $-4,241.48 + 14.127$ (HATT) + $954,984$ (CaTP).

With the correlation coefficient $R^2 = 0.579$, this multivariate regression model explains 57.9% of the concentration change of FGF-23.

Through the study of Vervloet et al. in 2012 on 604 patients with moderate to severe chronic kidney disease showed glomerular filtration rate, blood phosphorus, logarithm of PTH (lnPTH) concentration, diabetes, smoking, proteinuria were factors affecting the logarithmic concentration of FGF-23 (logF GF-23) statistically

significant. According to a study by Liesbeth Viaene in 2012 on 35 chronic kidney patients on dialysis, when analyzing single-variable linear regression with lnFGF-23 as the dependent variables, blood phosphorus, blood calcium, vitamin D and renal function were the most influential on the prediction of changes in lnFGF-23, with blood phosphorus predicting 40% of the lnFGF-23 change. When analyzing multivariate linear regression with independent variables such as blood phosphorus, blood calcium, vitamin D, kidney function, age, and sex, the multivariate regression model has a correlation coefficient of $R^2 = 0,69$, which means that 69% of the variation in lnFGF-23 is explained.

According to the results of Yasuo Imanishi in Osaka-Japan in 2004 on 158 male patients with maintained dialysis, when analyzing multivariate linear regression with FGF-23 as the dependent variable and the factors age, dialysis time, blood phosphorus, PTH, calcium, Kt / V as independent variables showed that the linear regression model has a correlation coefficient $R^2 = 0.532$, which means 53.2% of the changes in FGF-23 concentration can be explained. According to Maarten W Taal study published in 2014 on 1664 patients with chronic kidney disease of which glomerular filtration rate was 53 mL medium/min/1,73m², the variation of LogFGF-23 is most affected by the independent variables including LogPTH, LogVitD, Calcium, Phosphorus, GFR, and BMI with correlation coefficient $R^2 = 0.23$. Author Shahanas Chathoth in 2015 proved that glomerular filtration, creatinine and blood phosphorus were independent factors predicting the statistically significant variation in FGF-23 concentration in the linear regression model.

Thus, according to different published studies around the world, although the study subjects have different levels of chronic kidney disease, dialysis cycle or dialysis, the number of sample sizes, in general, the results are quite similar in terms of FGF-23 which are bone mineral factors including blood phosphorus, blood calcium, Ca x P product number. These are the factors that have the greatest influence on the variation of FGF-23 concentration, which is quite similar to our study results.

4.4. LIMITATIONS OF RESEARCH

To comprehensively evaluate the FGF-23, it is necessary to study in all aspects, but with limited research conditions, we find that there are some limitations as follows:

- FGF-23 concentration in stage 1-2 chronic kidney disease group
- Effect of FGF-23 on the progression of chronic kidney disease

- Effect of FGF-23 on extracellular calcification
- The prognostic value of FGF-23 on mortality in patients with dialysis and non-dialysis chronic kidney disease.

CONCLUSION

Through the study of serum FGF-23 concentration and its association with some clinical factors, bone mineral disorders in 213 individuals, including 64 healthy persons as a control group and 149 patients with chronic kidney disease, of which: 88 patients with not yet on hemodialysis CKD and 61 patients on maintained hemodialysis. Inpatient treatment at the Department of Nephrology and Artificial Nephrology Department of Hue Central Hospital from September 2015 to December 2016. Through the research, we draw the following conclusions:

1. Serum FGF-23 concentration in CKD patients not yet on dialysis and maintained dialysis

- Average serum FGF-23 concentration in the group of chronic kidney disease at stage 3-5 not yet on dialysis that was 333.01 ± 243.02 pg / ml, median 263.36 (62.8-1063.9) was higher than the control group which was statistically significant.

- Average serum FGF-23 concentration in maintained dialysis chronic kidney disease that was 717.66 ± 357.36 pg / ml, median 708.55 (85.6 - 1403.7) was higher than in the group of chronic kidney disease dialysis and control group had statistical significance.

- Serum FGF-23 concentration increased gradually along with stage of chronic kidney disease, the difference was statistically significant.

- Serum FGF-23 concentration was not statistically significantly different between men and women in the group of not yet on hemodialysis CKD and maintained hemodialysis.

2. Relationship and correlation between serum FGF-23 concentration with some clinical factors (age, BMI, blood pressure) and bone mineral (calcium, phosphorus, vitamin D, PTH) and glomerular filtration rate.

- No statistically significant correlation between serum FGF-23 concentration and clinical factors (age, BMI, blood pressure) in the group of hemodialysis chronic kidney disease was found. There was a statistically significant inverse correlation between FGF-23 concentration and age in the group of chronic dialysis kidney disease with correlation coefficient $r = -0.295$ and $p < 0.05$.

- Serum FGF-23 concentration was positively correlated with urea and creatinine concentration and inversely correlated with glomerular filtration rate in the group of hemodialysis chronic kidney disease. There was a statistically significant positive correlation between the FGF-23 concentration with total calcium, phosphorus and calcium phosphorus product in the HD group.

- Concentration of serum FGF-23 is predicted to increase blood phosphorus concentration which is statistically significant with the area under the curve of 0.819, predicted to increase total calcium concentration with the area under the curve of 0.891.

- The concentration of urea, creatinine and glomerular filtration level are the 3 most influencing factors on serum FGF-23 concentration in the group of not yet on hemodialysis CKD. The changes in urea, creatinine and glomerular filtration rate explained 30.6%, 29.5% and 11.2% of the change in concentration of FGF-23 with significance level $p < 0.05$.

- Multivariate linear regression analysis on the group of not yet on hemodialysis CKD showed the following results:

Log10 FGF-23 not yet on dialysis group = $2,374 - 0.008 (\text{Ure}) - 0.02 (\text{GFR})$.

- Multivariate linear regression analysis in the group of maintained dialysis kidney disease gave the following results:

FGF-23 dialysis group = $-4,241.48 + 14.127 (\text{HATT}) + 954,984 (\text{CaTP})$.

RECOMMENDATIONS

Through these research results, we propose some recommendations as follows:

1. Further research is needed on serum FGF-23 in CKD patients with larger sample sizes.

2. Further research on serum FGF-23 in CKD patients is needed in many other subjects: early stage chronic kidney disease before stage 3, maintained dialysis by peritoneal dialysis, before and after kidney transplantation. There is therefore a more comprehensive findings for the serum FGF-23 concentration in these groups of patients.

LIST OF RELATED SCIENTIFIC RESEARCHES PUBLISHED

1. Nguyen Huu Vu Quang, Vo Tam, "The role of FGF-23 in bone mineral disorders in CKD patients", Journal of Medicine and Pharmacy - Hue University of Medicine and Pharmacy - Vol. 6, No. 3 - July / 2016.

2. Nguyen Huu Vu Quang, Vo Tam, "Study on serum FGF-23 concentrations in CKD patients", Journal of Medicine and Pharmacy - Hue University of Medicine and Pharmacy - Vol. 10, No. 2, April 2020.

3. Nguyen Huu Vu Quang, Vo Tam, "Study on the relation between serum FGF-23 concentrations with clinical and subclinical factors in CKD patients", Journal of Medicine and Pharmacy - University of Medicine Hue Pharmacy - Vol 10, No. 3, July 2020.