

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y-DƯỢC

NGUYỄN THANH MINH

NGHIÊN CỨU RỐI LOẠN XƯƠNG, KHOÁNG
VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN
GIAI ĐOẠN 5 LỌC MÁU CHỦ KỲ

Ngành : NỘI KHOA

Mã số : 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2021

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 2021

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 giai đoạn cuối là hậu quả của phần lớn các bệnh thận mạn tính và một số các bệnh lý toàn thân, chuyển hóa (đái tháo đường, lupus ban đỏ hệ thống, tăng huyết áp...), đặc trưng bởi tổn thương các nephron không hồi phục dẫn đến giảm dần chức năng của cả hai thận.

Điều trị bệnh thận mạn giai đoạn cuối cho đến nay đã có nhiều tiến bộ nhưng vẫn còn đòi hỏi trang bị kỹ thuật và chi phí lớn. Ngày nay, với sự phát triển của các biện pháp điều trị thay thế thận suy như thẩm phân phúc mạc, lọc máu chu kỳ, ghép thận nên thời gian sống cũng như chất lượng sống của những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn cuối đã được cải thiện rõ rệt so với trước đây. Cũng từ đó những biến chứng của bệnh thận mạn (BTM) nhưng không kiểm soát được bằng các phương pháp thẩm phân, lọc máu sẽ xuất hiện nhiều hơn, trong đó có các biến chứng liên quan đến suy giảm chức năng thận, vai trò của thận đối với chuyển hóa xương.

Loạn dưỡng xương do thận là biến chứng xương do thận đã được Liu & Chu mô tả từ năm 1942, là hậu quả của cường cận giáp thứ phát sau suy giảm chức năng thận, làm cho tiên lượng của bệnh nhân bệnh thận mạn trở nên xấu hơn vì nguy cơ gãy xương cao do nhuyễn xương, viêm xương xơ nang và loãng xương. Các nghiên cứu tiếp theo trong lĩnh vực này đã làm sáng tỏ thêm vai trò các khoáng xương và một số chất khác như canxi, phospho, PTH, vitamin D, nhôm, beta 2 microglobulin, phosphatase kiềm, beta-Crosslaps, FGF-23,...liên quan đến các rối loạn xương kể trên ở bệnh thận mạn, lọc máu chu kỳ. Bên cạnh đó, những rối loạn về khoáng xương sẽ dẫn đến tình trạng lắng đọng khoáng xương, nhất là canxi, gây nên tổn thương các tổ chức ngoài xương (van tim, mạch máu, cơ, khớp, da...), trong số này quan trọng là canxi hóa mạch máu và gây nên các biến cố tim mạch...

Từ những nghiên cứu về mối liên quan giữa các bất thường khoáng xương (sinh hóa), bất thường về xương, canxi hóa mạch máu hoặc mô mềm với nhau, nên năm 2005 Hội đồng về cải thiện kết quả toàn diện về bệnh thận (KDIGO), một tổ chức của Hội thận học quốc tế, đã đưa ra thuật ngữ và định nghĩa mới để áp dụng trên toàn thế giới về rối loạn xương và khoáng xương trên Bệnh thận mạn (RLXVKX- BTM). Năm 2009, lần đầu tiên KDIGO đưa ra 39 khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị về Bệnh thận mạn - rối loạn xương và khoáng xương. Năm 2017, KDIGO tiếp tục cập nhật với điều chỉnh 15 trên tổng số 39 khuyến cáo của năm 2009 với những bằng chứng khoa học mới với mục đích tiếp cận toàn diện, phát hiện

và điều trị sớm tích cực các bất thường khoáng xương và xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn, lọc máu chu kỳ. Điều này đã nói lên rằng nghiên cứu rối loạn xương và khoáng xương do Bệnh thận mạn là cấp thiết và đáng quan tâm.

Ở nước ta, đã có những nghiên cứu, công bố về khoáng xương, mật độ xương. Tuy nhiên, về khoáng xương vẫn chỉ dừng lại nồng độ canxi, phospho, PTH; chưa có nhiều nghiên cứu về vitamin D, beta 2 microglobulin, Nhôm, về mật độ xương bằng DEXA, về canxi hóa động mạch chủ bụng và liên quan giữa 3 rối loạn này trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Để nghiên cứu một cách đầy đủ, toàn diện tất cả 3 rối loạn: khoáng xương, xương, canxi hóa mạch máu nên chúng tôi chọn đề tài luận án là : ***“Nghiên cứu rối loạn xương, khoáng và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ”*** để nghiên cứu một cách đầy đủ, toàn diện tất cả 3 rối loạn: khoáng xương, xương, canxi hóa mạch máu trên bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.1. Đánh giá các rối loạn khoáng xương, mật độ xương, canxi hóa mạch máu theo phân loại rối loạn xương và khoáng xương - Bệnh thận mạn của KDIGO 2017 trên bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ.

2.2. Khảo sát mối liên quan giữa rối loạn xương và khoáng xương với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ.

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

3.1. Ý nghĩa khoa học

KDIGO 2017 cập nhật khuyến cáo chẩn đoán, mục tiêu các khoáng xương cần đạt và khuyến cáo điều trị về rối loạn khoáng xương, xương trong bệnh thận mạn, lọc máu chu kỳ. Kết quả nghiên cứu này giúp bổ sung các hiểu biết về tỷ lệ đạt tiêu chí khoáng xương, về loãng xương, canxi hóa động mạch chủ bụng và góp phần đánh giá các yếu tố liên quan, cơ chế bệnh sinh của rối loạn khoáng xương, xương trong bệnh thận mạn.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

Phát hiện, chẩn đoán cùng lúc cả 3 rối loạn : khoáng xương, loãng xương, canxi hóa động mạch chủ bụng trên bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ là cần thiết trong thực tiễn. Giúp các thầy thuốc lâm sàng, chuyên ngành lọc máu xử trí kịp thời theo khuyến cáo điều trị của KDIGO 2017 góp phần giảm các biến chứng về xương và tim mạch và xa hơn là giảm tỷ lệ tử vong chung và tử vong tim mạch.

4. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

Là đề tài đầu tiên nghiên cứu, đánh giá một cách toàn diện ở cả 3 lĩnh vực về rối loạn khoáng xương, mật độ xương, loãng xương và

canxi hóa động mạch chủ bụng ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu theo phân loại của KDIGO 2017 tại Việt Nam qua số liệu của 1 trung tâm lọc máu.

Từ số liệu kết quả của nghiên cứu sẽ cung cấp một bức tranh toàn diện về rối loạn khoáng xương, xương trong bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ, để từ đó các thầy thuốc lâm sàng cần có kế hoạch dự phòng thích hợp và điều trị hiệu quả các rối loạn này. Đây là những đóng góp mới của đề tài này.

5. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án có 125 trang với 4 chương, 60 bảng, 03 hình, 01 sơ đồ, tài liệu tham khảo: 110 (tiếng Việt: 21, tiếng Anh: 89). Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: 3 trang, tổng quan: 30 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 22 trang, kết quả nghiên cứu: 36 trang, bàn luận: 31 trang, kết luận: 02 trang và kiến nghị: 01 trang.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.2. RỐI LOẠN XƯƠNG VÀ KHOÁNG Ở BTM- LMCK

1.2.1. Định nghĩa RLXVKX - BTM

Năm 2005, KDIGO đã đưa ra kết luận: Thuật ngữ RLXVKX - BTM, cần được sử dụng để mô tả một hội chứng lâm sàng rộng hơn bao gồm bất thường về tim mạch, xương, khoáng xương, được xem là một biến chứng của BTM. **RLXVKX-BTM** là thuật ngữ thích hợp để mô tả toàn diện về lâm sàng hoặc là một hội chứng. Bao gồm những bất thường về lâm sàng, bất thường sinh hóa, hình ảnh học ở bệnh nhân BTM. KDIGO đã đưa ra các định nghĩa sau:

- ***Rối loạn xương, khoáng xương do bệnh thận mạn.***

RLXVKX - BTM biểu hiện bởi một hoặc kết hợp các thành tố:

+ Bất thường chuyển hóa canxi, phospho, PTH, hoặc vitamin D

+ Bất thường chu chuyển xương, khoáng hóa, thể tích, tăng trưởng hoặc mật độ xương.

+ Canxi hóa mạch máu hoặc mô mềm khác.

- ***Định nghĩa loạn dưỡng xương do thận.***

+ Loạn dưỡng xương do thận là sự thay đổi hình thái học của xương trên bệnh nhân BTM.

+ Loạn dưỡng xương do thận được xem là một thành tố về xương trong RLXVKX - BTM, được đánh giá về mặt hình thái mô học qua sinh thiết xương.

1.2.2. Các RLXVKX - BTM

1.2.2.1. Rối loạn chuyển hóa khoáng xương.

- Tăng phospho máu

Khi MLCT dưới 40ml/phút, khả năng lọc cầu thận đối với phospho giảm dần đến nồng độ phospho máu tăng. Khi bệnh thận mạn nặng dần và MLCT giảm xuống dưới 15 ml/phút, tăng phospho có thể có ở hầu hết các bệnh nhân. Sự tăng phospho máu này có thể gây ra một số hậu quả sau:

+ Giảm nồng độ canxi ion hóa.

+ Tăng phospho máu có thể làm giảm sự giải phóng canxi từ xương. Canxi máu giảm kích thích tiết hormon tuyến cận giáp PTH. Phospho cũng trực tiếp kích thích tiết PTH, trực tiếp và gián tiếp làm giảm hiệu lực của vitamin D. Khi suy giảm chức năng thận, phospho không được thải ra gây tăng phospho máu, phospho càng tăng cao thì nồng độ canxi máu càng giảm, tăng thêm cường cận giáp thứ phát.

- Giảm canxi và cường tuyến cận giáp thứ phát.

Có 3 giả thuyết giải thích cơ chế bệnh sinh của giảm canxi máu:

+ Do ứ đọng phospho.

+ Do sự đề kháng của xương đối với PTH.

+ Do rối loạn chuyển hóa vitamin D.

Các nguyên nhân gây ra cường cận giáp thứ phát trong BTM:

+ Do ứ đọng phospho

+ Nồng độ canxi thấp

+ Rối loạn chuyển hóa vitamin D và thiếu cung cấp calcitriol.

+ Sự đề kháng của xương đối với PTH

+ Sự tăng sinh độc lập của tế bào tuyến cận giáp

- Rối loạn chuyển hóa vitamin D.

Rối loạn chuyển hóa vitamin D trên bệnh nhân BTM do 2 yếu tố:

+ Do suy giảm chức năng thận, nhu mô thận mất chức năng dẫn đến giảm tổng hợp calcitriol.

+ Tích tụ phospho do giảm MLCT dẫn đến nồng độ phospho máu tăng cao kìm hãm sự tổng hợp $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

- Rối loạn nhôm ở bệnh thận mạn.

Trong hướng dẫn KDOQI 2003 về chuyển hóa và bệnh xương trong bệnh thận đã đưa ra khuyến cáo về nhôm là: Để dự phòng nhiễm độc nhôm, việc sử dụng đều đặn nhôm cần tránh và nhôm dịch thẩm phân phải $< 10\mu\text{g/L}$. Để đánh giá phơi nhiễm nhôm và nguy cơ nhiễm độc nhôm, nhôm máu cần được định lần ít nhất 1 lần 1 năm và mỗi 3 tháng ở những bệnh nhân có sử dụng thuốc chứa nhôm. nhôm máu nên cần giữ ở mức $< 20\mu\text{g/L}$.

- Rối loạn $\beta 2$ microglobulin ở bệnh thận mạn.

Ở người bình thường, nồng độ $\beta 2$ microglobulin huyết thanh nhỏ hơn 2 mg/L, ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ nồng độ $\beta 2$ microglobulin huyết thanh cao gấp 15 đến 30 lần so với người bình thường. Các biểu hiện của amyloidosis $\beta 2$ microglobulin thường xuất hiện sau nhiều năm lọc máu, sau 2 đến 10 năm. Các nghiên cứu đã cho thấy có đến 90 % bệnh nhân có bằng chứng bệnh lý amyloidosis $\beta 2$ microglobulin lúc 5 năm sau lọc máu.

1.2.2.2. Rối loạn xương do thận.

- Loãng xương

Với các bằng chứng mới qua nc tiến cứu đã chứng minh MĐX thấp được đo bằng DXA dự đoán được gãy xương ở bn BTM gđ G3a–G5D nên khuyến cáo KDIGO 2017 về chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa RLXVKX trên BTM đã thay đổi, điều chỉnh so với khuyến cáo KDIGO 2009 (tiểu mục 3.2.1). Hơn nữa, sinh thiết xương không thể thực hiện được một cách thường qui, rộng rãi.

1.2.2.3. Canxi hóa ngoài xương

Canxi hóa ngoài xương, còn gọi là canxi hóa mô mềm, góp phần vào làm nặng thêm bệnh nhân BTM. Canxi có thể lắng đọng trong động mạch (canxi hóa mạch máu), trong mắt, trong các cơ quan (thường gặp ở tim và phổi), xung quanh khớp và trong da. Vị trí đe dọa, không mong muốn nhất của sự canxi hóa ngoài xương là tại các mạch máu, chủ yếu biểu hiện sự vôi hóa ở lớp nội mạc và trung mạc của các động mạch.

1.2.2.4. Các hướng dẫn chẩn đoán, đánh giá, điều trị RLXVKX-BTM.

KDOQI 2003 đã đưa ra hướng dẫn thực hành lâm sàng về chuyển hóa KX và bệnh xương trong BTM. KDOQI 2003 đã đưa ra 16 hướng dẫn, gồm 12 hướng dẫn về chuyển hóa KX và 4 hướng dẫn về bệnh xương do BTM

KDIGO 2009 đã đưa ra hướng dẫn thực hành lâm sàng về chẩn đoán, đánh giá, dự phòng và điều trị về **RLXVKX-BTM**, gồm 6 chương (39 khuyến cáo)

KDIGO 2012 hướng dẫn thực hành lâm sàng về đánh giá, điều trị BTM, gồm 5 chương và 97 khuyến cáo.

Gần đây nhất, KDIGO 2017 đã đưa ra cập nhật hướng dẫn thực hành lâm sàng về chẩn đoán, đánh giá, dự phòng và điều trị về **RLXVKX-BTM**. Trên cơ sở của hướng dẫn KDIGO 2009, KDIGO 2017 đã cập nhật điều chỉnh 15 khuyến cáo:

Như vậy, kết hợp khuyến cáo của KDOQI 2003, KDIGO 2009 và bản cập nhật của KDIGO 2017 có những nội dung cần lưu ý về chẩn đoán **RLXVKX-BTM** như sau:

- Về xương: KDIGO 2017 đã cập nhật đo MĐX (DXA) vào sử dụng để chẩn đoán loãng xương ở bn BTM từ giai đoạn 3a đến 5D

- Về khoáng xương: KDIGO 2017 vẫn giữ tiêu chuẩn cần đạt của các KX trong máu đối với BTM 5D như khuyến cáo KDIGO 2009

Riêng KDOQI 2003, trong khuyến cáo, có đưa ra thêm 2 thành tố khác trong phần khoáng xương cần lưu ý của là $\beta 2$ microglobulin và nhôm máu.

- Về canxi hóa mạch máu: KDIGO 2017 vẫn giữ khuyến cáo KDIGO 2009, cụ thể là: Ở bn BTM gđ 3 đến 5D: X quang bụng bên được khuyến cáo để tầm soát canxi hóa mạch máu và siêu âm tim để thăm dò canxi hóa van tim, như là thay thế hợp lý cho cắt lớp vi tính (2C).

1.3. CÁC NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC CÓ LIÊN QUAN

1.3.1. Các nghiên cứu về khoáng xương

Trong nước và nước ngoài đã có những nghiên cứu về RLKX trên bn BTM – LMCK, nhưng chủ yếu là theo tiêu chuẩn của KDOQI 2003. Chưa có công bố nhiều về RLKX theo tiêu chuẩn khuyến cáo của KDIGO (2017), về $\beta 2$ microglobulin và đặc biệt là Nhôm.

1.3.2. Các nghiên cứu về mật độ xương, loãng xương

ở nước ngoài có những nghiên cứu về mật độ xương, loãng xương trên bn BTM, LMCK.

1.3.3. Các nghiên cứu liên quan đến canxi hóa ngoài xương

Trong nước chưa có công bố canxi hóa mạch máu trên bn BTM - LMCK.

Nhìn chung, các tác giả trong và ngoài nước chỉ đi sâu nghiên cứu từng lĩnh vực của rối loạn xương, khoáng xương, mật độ xương do bệnh thận mạn, lọc máu theo khuyến cáo của KDIGO 2017. Còn ít tác giả nghiên cứu đầy đủ cả 3 rối loạn này và các mối liên quan giữa các rối loạn với nhau.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 276 người, gồm 2 nhóm:

+ Nhóm bệnh 163 BN LMCK

+ Nhóm đối chứng (tham chiếu) 113 người khỏe mạnh.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2018.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Thận nhân tạo BV Quận 2, Tp Hồ chí Minh.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.

BN BTM gđ cuối (5D) đang lọc máu chu kỳ tại Khoa thận nhân tạo từ 6 tháng trở lên

Tuổi trưởng thành từ 18 tuổi trở lên.

Đồng ý tham gia nghiên cứu

Chưa được ghép thận.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng.

Là những người khỏe mạnh đến kiểm tra sức khỏe tại khoa khám bệnh (không mắc BTM và các bệnh lý kèm theo khác xác định thông qua thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng).

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tuổi trưởng thành từ 18 tuổi trở lên

Không nghiện rượu, không hút thuốc lá.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng

- Đợt cấp của bệnh thận mạn.

- Phụ nữ mắc hoặc đã cắt buồng trứng, tử cung

- Đang trong tình trạng nhiễm trùng, viêm...

- Tiền sử mắc các bệnh có ảnh hưởng xương như bệnh cơ xương khớp, bệnh lý đường ống tiêu hóa, gan mật, bệnh tuyến cận giáp, bất động kéo dài, bệnh hệ thống...

- Có sử dụng (trong vòng 1 tháng tính đến ngày làm các xn) các thuốc làm ảnh hưởng đến chu chuyển xương như Canxi, Phospho-binders, vitamin D, corticosteroides, các thuốc điều trị loãng xương (Bisphosphonates, Raloxifene...), calcimimetics, các thuốc ảnh hưởng đến PTH, 25(OH) Vit D.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng.

-Cỡ mẫu: Chọn cỡ mẫu thuận tiện gồm tất cả bn lọc máu đủ tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh tại khoa thận nhân tạo trong thời điểm nghiên cứu, chọn nhóm chứng tương đồng về giới và độ tuổi.

2.2.2. Các bước tiến hành: Mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu được thu thập bằng một phiếu nghiên cứu, ghi nhận những thông tin về cá nhân, chỉ số nhân trắc, khám xét Lâm sàng, cận lâm sàng...

2.2.2.1. Thăm khám lâm sàng.

- Cân nặng cơ thể. Chiều cao của cơ thể. Chỉ số khối của cơ thể: BMI

- Huyết áp: Phân độ tăng huyết áp theo khuyến cáo chẩn đoán và điều trị của VNHA/VSH 2018

- Lọc máu chu kỳ: Bn được lọc máu 3 lần/tuần, cách ngày với tổng lượng thời gian 12 giờ/tuần.

+ Máy lọc-màng lọc: Sử dụng máy lọc Surdial – Nipro, màng lọc Elisio™ là loại màng tổng hợp Polyethersulfone của hãng Nipro, Nhật Bản sản xuất.

+ Kỹ thuật lọc máu: phương pháp lọc HD standard, cơ chế chính là khuếch tán và siêu lọc với dung dịch lọc bicarbonate.

2.2.2.2 Các khám xét cận lâm sàng

+ Qui định về lấy máu tĩnh mạch để làm xn khoáng xương: cho vào ống nghiệm máu chất chống đông khi xn mẫu huyết tương và không có chống đông đối với mẫu huyết thanh.

+ Nhóm chứng: lấy máu chưa ăn sáng, trước 9 giờ sáng và ít nhất sau 8 giờ nhịn đói.

+ Nhóm LMCK: Thực hiện lấy mẫu máu để làm xét nghiệm (sinh hóa) theo khuyến cáo của KDIGO. Bn nhịn đói và lấy trước cuộc lọc đầu tiên của tuần. Ví dụ bn LMCK vào các ngày 2,4,6 thì lấy máu trước phiên lọc ngày thứ 2; bn LMCK vào 3,5,7 thì lấy máu trước phiên lọc ngày thứ 3. Lấy máu khi bệnh nhân bắt đầu sử dụng màng lọc mới.

- Các xét nghiệm về khoáng xương:

- Xn Canxi máu

* Chẩn đoán RL canxi máu ở bn lọc máu theo KDIGO:

Canxi máu bình thường (hc): 2,1- 2,6 mmol/L

Canxi máu tăng (hc): > 2,6 mmol/L

Canxi máu giảm (hc): < 2,1 mmol/L.

- Xn Phospho máu

* Chẩn đoán rối loạn phospho máu ở Bn LMCK theo KDIGO:

Giảm: < 0,8 mmol/L.

Bình thường: 0,8 – 1,50 mmol/L.

Tăng: > 1,50 mmol/L.

- Chỉ số Ca x P

* Chẩn đoán RL Ca x P ở Bn LMCK theo tiêu chuẩn K/DOQI:

Bình thường: < 4,4 mmol²/l².

Tăng: ≥ 4,4 mmol²/l².

- Xn iPTH máu.

* Chẩn đoán rối loạn PTH theo KDIGO ở Bn LMCK:

Giảm: < 130 pg/mL.

Bình thường: 130 đến 600 pg/mL.

Tăng: > 600pg/mL.

- Xn Vitamin D máu (25 OH D)

* Chẩn đoán rối loạn 25 OHD máu ở Bn LMCK của KDIGO:

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

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

- Xn Nhôm máu

Công cụ thực hiện: bằng hệ thống khối phổ plasma cảm ứng ICP-MS 7700x của hãng Agilent.

* Phân loại Nhôm máu ở Bn LMCK(5D) của KDOQI.

Nhôm máu nền (baseline) cần đạt là nhôm máu < 20 µg/L.

Nhôm máu giới hạn (chưa điều trị) khi nhôm máu 20 - 60 µg/L.

Nhôm máu cao (cần xử lý) khi nhôm máu > 60 µg/L.

-Xn beta 2 microglobulin máu

*Phân loại beta 2 microglobulin máu Ở Bn LMCKtheo KDOQI.
B2 Microglobulin máu ở người bình thường: < 2.0 mg/L.

- Đo mật độ xương.

Phương tiện: đo DEXA, máy Hologic Discovery Wi, Hoa kỳ.

*Chẩn đoán loãng xương theo tiêu chuẩn Tổ chức y tế thế giới (WHO)

- Chụp phim bụng tìm canxi hóa mạch máu

Phương tiện: Máy chụp X quang HF 525.

Kỹ thuật X quang bụng bên: theo khuyến cáo của Kauppila và cs.

* Phân tích, đánh giá hình ảnh X quang được thực hiện bởi bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh. Vôi hoá động mạch chủ bụng được tính theo thang điểm Kauppila (AAC) và ghi nhận có vôi hoá động mạch chủ bụng khi bệnh nhân có AAC ≥ 4 điểm.

2.2.2.3. Xử lý số liệu.

Bằng chương trình SPSS phiên bản 20.0 và Excel 2010.

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

Khảo sát mối liên quan các biến số bằng phép tính hồi quy đơn biến và đa biến.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

+ Nghiên cứu đã được chấp thuận của Hội đồng đạo đức y sinh học Trường Đại học Y - Dược Huế và của Bệnh Viện Quận 2, tp Hồ chí Minh.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi		< 40		40 -60		>60		Tổng	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Nhóm bệnh	Nam	35	21,47	43	26,39	18	11,04	96	58,89
	Nữ	9	5,52	34	20,86	24	14,72	67	41,11
Nhóm chứng	Nam	20	17,70	28	24,78	13	11,50	61	53,98
	Nữ	16	14,16	24	21,24	12	10,62	52	46,02
		p = 0,63						p = 0,49	
		n	Trung bình ± ĐLC				Nhỏ nhất		Lớn nhất
Tuổi nhóm bệnh		163	49,28 ±15,60				19		84
Tuổi nhóm chứng		113	47,81±12,88				24		77
			p = 0,41						

Nhóm bệnh và nhóm chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới (p > 0,05).

3.2. KẾT QUẢ KX, MĐX, CANXI HÓA MẠCH MÁU Ở BNLMCK

3.2.1. Kết quả về các khoáng xương

3.2.1.1. *Nồng độ trung bình các khoáng xương*

Bảng 3.7. Nồng độ trung bình các khoáng xương của ĐTNC

Khoáng xương	Nhóm bệnh (n=163)	Nhóm chứng (n=113)	p
	TB ± DLC	TB ± DLC	
Canxi máu HC (mmol/L)	2,09 ± 0,44	2,21 ± 0,34	0,0154
Phosphomáu (mmol/L)	2,14 ± 0,65	1,14 ± 0,21	0,0001
Canxi x P (mmol ² /L ²)	4,43 ± 1,67	2,51 ± 0,60	0,0001
PTH máu (pg/mL)	557,82 ± 561,00	26,27 ± 8,50	0,0001
Beta2 Microglobulin (mg/L)	27, 41 ± 10, 91	1, 33 ± 0,42	0,0001
Vit D máu (ng/mL)	26,66 ± 10,36	34,73 ± 8,08	0,0001
Nhôm máu (µg/L)	8,37 ± 4,88	6,70 ± 3,96	0,005

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ các khoáng xương giữa nhóm bệnh với nhóm chứng.

3.2.1.2. *Phân loại RLKX của đối tượng nghiên cứu*

Bảng 3.8. Phân loại rối loạn canxi máu theo KDIGO ở Bn LMCK

Canxi máu HC (mmol/L)	Số lượng	Tỷ lệ	p
Giảm (< 2,10)	78	47,85	0,0001
Trung bình (2,10 - 2,60)	69	42,33	
Tăng (> 2, 60)	16	9,82	
Tổng	163	100,00	

Bảng 3.9. Phân loại rối loạn phospho máu theo KDIGO ở BN LMCK

Phospho máu (mmol/L)	Số lượng	Tỷ lệ	p
Giảm (<0,8)	0	0,00	0,0001
Trung bình (0,8 – 1,50)	42	25,77	
Tăng (> 1,50)	121	74,23	
Tổng cộng	163	100,00	

Bảng 3.10. Phân loại tích canxi x phospho máu theo K/DOQI của nhóm LMCK

Canxi x P (mmol ² /l ²)	Số lượng	Tỷ lệ	p
< 4,4	84	51,53	0,69
≥ 4,4	79	48,47	
Tổng cộng	163	100,00	

Bảng 3.11. Phân loại PTH máu theo KDIGO ở nhóm bn LMCK

PTH máu (pg/mL)	Số lượng	Tỷ lệ	p
< 130	34	20,86	0,0009
130 - 600	73	44,78	
> 600	56	34,36	
Tổng cộng	163	100,00	

Bảng 3.12. Phân nhóm nồng độ vitamin D máu theo KDIGO của ĐTNC

Vitamin D (ng/mL)		> 30 ng/mL		15 – 30 ng/mL		< 15ng/mL	
Nhóm bệnh (n,%)	Nữ (a1)	14	8,59	44	27,00	9	5,52
	Nam (a2)	35	21,47	55	33,74	6	3,68
	Chung (a3)	49	30,06	99	60,74	15	9,20
Nhóm chứng (n,%)	Nữ (b1)	37	32,74	15	13,27	0	0,00
	Nam (b2)	46	40,71	15	13,27	0	0,00
	Chung (b3)	83	73,45	30	26,55	0	0,00
p chung (a3/b3): 0,0001, p nữ (a1/b1): 0,0001, p nam (a2/b2): 0,0001							

Bảng 3.13. Phân nhóm nồng độ nhôm máu theo KDOQI của ĐTNC

Nhôm máu (µg/L)		>60 (µg/L)		20 – 60 (µg/L)		< 20 (µg/L)	
Nhóm bệnh (n,%)	Nữ (a1)	-	-	2	1,23	65	39,88
	Nam (a2)	-	-	2	1,23	94	57,67
	Chung (a3)	-	-	4	2,45	159	97,55
Nhóm chứng (n,%)	Nữ (b1)	-	-	-	-	52	46,02
	Nam (b2)	-	-	-	-	61	53,98
	Chung (b3)	-	-	-	-	113	100,00
p chung (a3/b3): 0,09, p nữ (a1/b1): 0,21, p nam (a2/b2): 0,26							

Bảng 3.14. Phân nhóm nồng độ Beta 2 microglobulin máu theo thời gian lọc máu của KDOQI.

TGLM (năm)	n	%	Beta2M (mg/L) TB ± ĐLC	p
≤2 năm (a1)	27	16,56	23, 72 ± 10, 85	p (a2/a1) = 0,20 p (a3/a1) = 0,007 p (a4/a1) = 0,046
> 2 - ≤6 năm (a2)	82	50,31	26, 36 ± 10, 35	
> 6 - ≤10 năm (a3)	37	22,70	31, 21 ± 11, 51	
>10 năm (a4)	17	10,43	30, 12 ± 10, 22	
p (a1,a2,a3,a4) = 0,0001				

3.2.1.3. Kết quả về rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân LMCK**Bảng 3.16.** Tỷ lệ bn đạt tiêu chuẩn chỉ số khoáng xương theo KDIGO

Khoáng xương (n = 163)	Đạt tiêu chuẩn		Không đạt tiêu chuẩn	
	n	%	n	%
Canxi máu	69	42,33	94	57,67
Phospho máu	42	25,77	121	74,23
PTH máu	73	44,78	90	55,22
Vitamin D	49	30,06	114	69,94
Đạt cả 3 yếu tố (Canxi, P và PTH)	8	4,91	155	95,09
Tất cả 4 yếu tố khoáng xương	7	4,29	156	95,71

Bn đạt 3 tiêu chuẩn khoáng xương theo KDIGO chỉ có 4,91%, đạt 4 tiêu chuẩn chỉ 4,29%.

3.2.2. Kết quả về mật độ xương

Bảng 3.20. Tỷ lệ loãng xương theo WHO tại từng vị trí đo.

Vị trí	Loãng xương		Thiếu xương		Bình thường	
	n	%	n	%	n	%
CSTL	25	15,34	54	33,13	84	51,53
Toàn bộ XĐ	28	17,18	66	40,49	69	42,33
CXĐ	32	19,63	60	36,81	71	43,56

Bảng 3.21. Tỷ lệ loãng xương theo tiêu chuẩn của WHO.

Tình trạng xương	Số lượng	Tỷ lệ
Bình thường	50	30,68
Thiếu xương	66	40,49
Loãng xương	47	28,83
Tổng cộng	163	100,00

Dựa theo tiêu chuẩn của WHO, khi có T- Score $\leq 2,5$ tại 1 trong 3 vị trí đo (hoặc CSTL hoặc toàn bộ XĐ hoặc CXĐ), có 47 bn (28,83%) loãng xương và 66 bn (40,49%) thiếu xương.

3.2.3. Kết quả về canxi hóa mạch máu

Bảng 3.25. Canxi hóa động mạch chủ bụng.

Canxi hóa động mạch chủ bụng	Số lượng	Tỷ lệ
Có	56	34,36
Không	107	65,64
Tổng cộng	163	100,00

Có 56 (tỷ lệ 34, 36%) có canxi hóa động mạch chủ bụng.

Bảng 3.26. Canxi hóa động mạch chủ bụng phân theo giới tính

Canxi hóa động mạch chủ bụng	Nam		Nữ		p
	n	%	n	%	
Có	26	15,96	30	18,40	0,02
Không	70	42,94	37	22,70	
Tổng cộng	96	58,90	67	41,10	

Bảng 3.27. Canxi hóa động mạch chủ bụng phân theo nhóm tuổi

Canxi hóa ĐM chủ bụng	< 40 tuổi		40 - 60 tuổi		> 60 tuổi		p
	n	%	n	%	n	%	
Có	8	4,90	25	15,34	23	14,11	0,002
Không	36	22,09	52	31,90	19	11,66	
Tổng cộng	44	26,99	77	47,24	42	25,77	

3.3. KẾT QUẢ LIÊN QUAN GIỮA CÁC RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG, XƯƠNG VỚI CÁC YẾU TỐ Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN LỘC MÁU CHU KỲ

3.3.1. Tương quan và Hồi qui đa biến Khoáng xương

3.3.1.1. Tương quan giữa nồng độ các KX với các yếu tố

Bảng 3.29. Tương quan giữa nồng độ các khoáng xương với LS

Yếu tố khoáng xương		Tuổi	BMI	HATTr	HATT	Thời gian LMCK
Canxi hiệu chỉnh	r	0,066	-0,096	-0,062	-0,078	0,019
	p	0,40	0,23	0,43	0,32	0,81
Phospho	r	-0,342**	0,146	0,135	0,142	0,010
	p	0,0001	0,06	0,09	0,07	0,90
Ca x P	r	-0,232**	0,060	0,038	0,041	0,024
	p	0,003	0,45	0,63	0,60	0,76
PTH	r	-0,083	0,096	-0,093	-0,095	0,336**
	p	0,29	0,22	0,24	0,23	0,0001
Vitamin D	r	-0,166*	-0,101	0,086	0,124	-0,021
	p	0,03	0,20	0,28	0,11	0,79
Nhôm	r	-0,090	-0,039	0,207**	0,209**	-0,045
	p	0,25	0,63	0,008	0,007	0,57
Beta2 M	r	0,065	-0,012	0,004	0,003	0,233**
	p	0,41	0,88	0,96	0,97	0,003

Bảng 3.30. Tương quan giữa khoáng xương với các yếu tố CLS

Khoáng xương		HC	Hb	Hct	Albumin	Ure	Creatinin	MLCT
Canxi HC	r	- 0,272**	-0, 369**	-0,341**	-0,917**	-0,178*	-0,188*	0,119
	p	0,001	0,001	0,001	0,0001	0,02	0,02	0,13
Phospho	r	- 0,047	-0,018	-0,016	0,156*	0,328**	0,175*	-0,074
	p	0,55	0,82	0,84	0,047	0,001	0,03	0,35
Ca x P	r	- 0,185*	- 0,232**	-0,215**	-0,421**	0,124	0,026	0,036
	p	0,02	0,003	0,006	0,0001	0,11	0,74	0,65
PTH	r	0,062	-0,004	-0,016	0,070	0,080	-0,021	-0,054
	p	0,43	0,96	0,84	0,38	0,31	0,79	0,50
Vitamin D	r	-0,088	0,016	-0,020	0,038	-0,153	-0,027	0,129
	p	0,26	0,84	0,80	0,63	0,051	0,73	0,10
Nhôm	r	0,091	0,065	0,075	-0,018	0,097	0,067	-0,017
	p	0,25	0,41	0,34	0,82	0,22	0,40	0,83
Beta 2 M	r	0,030	-0,047	0,023	-0,097	0,168*	-0,096	0,031
	p	0,71	0,56	0,77	0,22	0,03	0,23	0,70

Bảng 3.31. Tương quan giữa các yếu tố khoáng xương với nhau ở bn LMCK

Khoáng xương		Canxi	Phospho	Ca x P	VitD	PTH	Nhôm	Bêta2 M
Canxi	r	-	-0,094	0,492**	0,012	-0,076	0,047	0,035
	p	-	0,23	0,0001	0,88	0,33	0,55	0,66
Phospho	r	-0,094	-	0,809**	0,105	0,273**	0,094	0,095
	p	0,23	-	0,0001	0,18	0,001	0,23	0,23
Ca x P	r	0,492**	0,809**	-	0,110	0,223**	0,079	0,106
	p	0,0001	0,0001	-	0,16	0,004	0,32	0,18
Vit D	r	0,012	0,105	0,110	-	-0,082	0,106	-0,231**
	p	0,88	0,18	0,16	-	0,30	0,18	0,003
PTH	r	-0,076	0,273**	0,223**	-0,082	-	-0,161*	0,247**
	p	0,33	0,001	0,004	0,30	-	0,04	0,001
Nhôm	r	0,047	0,094	0,079	0,106	-0,161*	-	-0,224**
	p	0,55	0,23	0,32	0,18	0,04	-	0,004

3.3.1.2. Phân tích hồi qui đa biến RLKX với các yếu tố.*** Canxi máu**

Khi phân tích hồi qui đa biến, với $R = 0,955$; $R^2 = 0,855$, R^2 hiệu chỉnh = $0,853$ và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$. Chỉ số Ca x P và albumin ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên nồng độ canxi máu hc ($p = 0,0001$).

Phương trình hồi qui đa biến:

Nồng độ canxi máu hc = $4,807 + 0,034 \times \text{tích Ca x P} - 0,078 \times \text{albumin}$.

*** Phospho máu.**

Khi phân tích hồi qui đa biến, với $R = 0,978$, $R^2 = 0,957$, R^2 hiệu chỉnh = $0,956$ và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$. Chỉ số Ca x P và canxi ảnh hưởng lên phospho máu có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi qui đa biến:

Nồng độ phospho máu = $1,762 + 0,431 \times (\text{Ca x P}) - 0,857 \times \text{Ca hc}$.

*** PTH máu.**

Khi phân tích hồi qui đa biến, với $R = 0,321$, $R^2 = 0,103$, R^2 hiệu chỉnh = $0,092$ và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$. Chỉ có TGLM có ảnh hưởng lên nồng độ PTH có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi qui đơn biến:

Nồng độ PTH = $245,795 + 45,409 \times \text{thời gian lọc máu (năm)}$

*** Vitamin D máu.**

Rối loạn nồng độ Vit D liên quan với giới tính có ý nghĩa $p = 0,035$. Phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy giới nữ có nguy cơ rối loạn Vit D gấp 2,17 lần giới nam ($p = 0,035$, CI 95%: $1,056 - 4,466$).

* **Nhôm máu**

Chưa tìm thấy mối liên quan giữa nhôm máu với các biến số nghiên cứu ở bn LMCK.

* **Beta 2 microglobulin máu**

. Khi phân tích hồi qui đa biến, với $R = 0,321$, $R^2 = 0,103$, R^2 hiệu chỉnh = 0,097 và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$. TGLM, vit D và nhôm là 3 yếu tố ảnh hưởng lên nồng độ nồng độ beta 2M có ý nghĩa thống kê. ***Phương trình hồi qui đa biến:***

Beta 2 M = $32000,769 + 429,065 \times \text{TGLM} - 190,936 \times \text{VitD} - 389,157 \times \text{nhôm}$.

3.3.2. Kết quả tương quan, Hồi qui đa biến MĐX , loãng xương.

3.3.2.1. Hồi qui đa biến giữa MĐX với các yếu tố.

Bảng 3.44. Phân tích hồi quy logistic đa biến MĐX tại CSTL

Kết quả phân tích hồi quy đa biến chỉ còn 3 yếu tố có ý nghĩa liên quan đến nguy cơ giảm MĐX tại CSTL theo thứ tự là:

+ Giới: với OR = 4,572, $p: 0,016 < 0,05$ (nữ nguy cơ bị giảm MĐX tại CSTL gấp 4,57 lần so với nam).

+ PTH máu: với OR = 4,078, $p: 0,03 < 0,05$ (nhóm bn có PTH máu rối loạn thì nguy cơ bị giảm MĐX tại CSTL gấp 4,078 lần so với nhóm bn có PTH máu bình thường).

+ Tuổi: với OR = 1,045, $p: 0,031 < 0,05$ (khi bn tăng thêm 1 tuổi thì nguy cơ giảm MĐX tại CSTL tăng lên 1,045 lần).

Bảng 3.46. Phân tích hồi quy logistic đa biến MĐX tại CXĐ

Kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy chỉ còn 2 yếu tố có liên quan đến nguy cơ giảm MĐX tại CXĐ là tuổi và PTH máu:

+ Tuổi: với OR = 1,117, $p: 0,0001 < 0,01$ (khi bn tăng thêm 1 tuổi thì nguy cơ giảm MĐX tại CXĐ tăng thêm 1,12 lần).

+ PTH máu: với OR = 1,001 $p: 0,006 < 0,01$ (do OR # 1 nên bn có PTH rối loạn chưa có nguy cơ rõ về giảm MĐX tại CXĐ).

Bảng 3.48. Phân tích hồi quy logistic đa biến MĐX tại toàn bộ XĐ

Kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy chỉ còn 2 yếu tố có liên quan đến nguy cơ giảm MĐX tại toàn bộ XĐ theo thứ tự là:

+ PTH máu: với OR = 3,683, $p: 0,039 < 0,05$ (nhóm bn rối loạn PTH máu nguy cơ bị giảm MĐX tại toàn bộ XĐ gấp 3,683 lần so với nhóm bn nồng độ PTH máu bình thường).

+ Tuổi: với OR = 1,117, $p: 0,0001 < 0,01$ (bn tăng thêm 1 tuổi thì nguy cơ giảm MĐX tại toàn bộ XĐ tăng thêm 1,12 lần).

3.4.2.2. Hồi qui đa biến giữa loãng xương với các yếu tố.

Bảng 3.52. Phân tích hồi quy logistic đa biến loãng xương

Kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy chỉ còn 3 yếu tố có liên quan đến nguy cơ loãng xương theo thứ tự là:

+ Tuổi: với OR = 4,058, p: $0,021 < 0,05$ (bn ở nhóm tuổi ≥ 40 có nguy cơ tăng loãng xương gấp 4,05 lần so với nhóm bn < 40 tuổi).

+ PTH máu: với OR = 2,967, p: $0,009 < 0,01$ (bn rối loạn PTH máu nguy cơ tăng mức độ loãng xương gấp gần 3 lần (2,96 lần) so với nhóm bn có PTH máu bình thường).

+ Giới tính: với OR = 2,841, p: $0,009 < 0,01$ (bn nữ có nguy cơ loãng xương gấp 2,84 lần so với bn nam).

3.3.3. Kết quả liên quan, hồi qui đa biến canxi hóa mạch máu.

3.4.3.2. Hồi qui đa biến giữa canxi hóa mạch máu với các yếu tố.

Bảng 3.55. Hồi quy logistic đa biến canxi hoá ĐMC bụng.

Kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy chỉ còn 3 yếu tố có ý nghĩa tăng nguy cơ canxi hoá động mạch theo thứ tự là:

+ TGLM: với OR = 2,451, p: $0,031 < 0,05$ (bn có TGLM trên 6 năm có nguy cơ tăng tình trạng vôi hoá động mạch gấp 2,45 lần so với bn có TGLM ≤ 6 năm).

+ Tuổi: với OR = 1,047, p: $0,003 < 0,01$ (bn tăng thêm 1 tuổi thì tình trạng vôi hoá động mạch có nguy cơ tăng 1,047 lần).

+ MĐX tại CSTL: với OR = 0,056, p: $0,005 < 0,01$ (khi MĐX-CSTL tăng lên 1 đơn vị (g/cm^2) thì canxi hoá động mạch có khả năng giảm 0,056 lần hoặc khi MĐX-CSTL tăng lên 1 độ lệch chuẩn ($0,244\text{g}/\text{cm}^2$) thì nguy cơ canxi hoá động mạch giảm OR = $e^{-4,128 \times 0,244} = 0,365$ lần. Cũng có nghĩa là khi MĐX-CSTL giảm bớt 1 độ lệch chuẩn thì nguy cơ canxi hoá động mạch tăng lên 2,74 lần (OR = $1/0,365 = 2,74$ lần).

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1 Về Tuổi, Giới

Trong 276 đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nam giới chiếm 58,89 %, nữ giới chiếm 41,11 %, ở nhóm chứng nam giới chiếm 53,98 % và nữ giới chiếm 46,02 %, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ nam và nữ giữa 2 nhóm nghiên cứu. Tỷ lệ nam / nữ nhóm bệnh là 96/67 (1,43) và nhóm chứng là 61/52 (1,17).

4.2. BÀN LUẬN VỀ KHOÁNG XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG VÀ CANXI HÓA MẠCH MÁU Ở BN LMCK

4.2.1. Kết quả về nồng độ trung bình các khoáng xương (KX)

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ các KX giữa nhóm BTM LMCK với nhóm chứng đề làm tham chiếu: canxi, phospho, tích Ca x P, PTH, vit D, beta 2

microglobulin ($p < 0,001$) và nhôm ($p < 0,005$). PTH, beta 2 M ở Bn LMCK cao gấp 20 lần so với nhóm chứng.

4.2.2. Kết quả về tỷ lệ RLKX theo phân loại KDIGO

Về phân loại RLKX theo KDIGO, kết quả của chúng tôi thấy RL canxi máu chiếm đến 57,67%, gồm 47,85% giảm canxi và 9,82% tăng canxi, có 74,23% bn tăng phospho, 48,47% RL tích Cax P, 69,94% giảm vit D và 55,22% RL PTH. PTH máu trong khoảng khuyến cáo của KDIGO (130 - 600 pg/mL) đạt 44,78%. Tăng PTH máu (> 600 pg/ml) chiếm 34,36% và PTH máu thấp (< 130 pg/mL) chiếm 20,86 %. Số bn đạt cả 3 yếu tố canxi, phospho và PTH theo khuyến cáo của KDIGO chiếm 4,91%, đạt tất cả 4 tiêu chuẩn (thêm Vit D) rất thấp chỉ 4,29%.

Khi so sánh với các tác giả khác về vấn đề này, cũng cần lưu ý đến tiêu chuẩn khuyến cáo của KDIGO hay KDOQI, kết quả trong nc của chúng tôi gần như tương đồng với các nc khác

Guillaume MA công bố năm 2015, nc hồi cứu, mô tả RLKX 135 Bn LMCK của 3 trung tâm lọc máu tại Dakar, Senegal đã ghi nhận : 23% hạ canxi, 30,8% tăng phospho, 42,6% tăng PTH. Tỷ lệ đạt theo tiêu chuẩn KDIGO 63,7% với canxi, 60,9% với phospho, 44,7% với PTH, 21,5% với 25 OH D, chỉ có 17,78% bn đạt 3 KX chính (canxi, phospho, PTH) theo giá trị mục tiêu của KDIGO 2009.

Samaké M(2019), nctại bv Pont G, CH Mali, gồm 102 bn LMCK, tỷ lệ đạt theo tc KDIGO 2009 là 57,8% với canxi, 29,4% với phospho, 29,4% với PTH, Vit D giảm chiếm 53,9%. Theo 4 tiêu chí của KDIGO 2009 chỉ 5,9 % đạt, 6,9% đạt theo 2 hoặc 3 tiêu chí.

4.2.2. Kết quả về mật độ xương

Khi đo MĐX bằng DXA, chúng tôi ghi nhận loãng xương ở CSTL, toàn bộ XĐ, CXĐ lần lượt là 15,34 %, 17,18%, 19,63% và thiếu xương ở CSTL, toàn bộ XĐ, CXĐ lần lượt là 33,13%, 40,49%, 36,81%. Dựa vào chẩn đoán loãng xương của WHO, khi có T- Score $\leq 2,5$ tại 1 trong 3 vị trí đo (hoặc CSTL hoặc XĐ toàn bộ hoặc CXĐ), trên 163 bn có 47 bn, tỷ lệ 28,83% có loãng xương và 66bn, tỷ lệ 40,49 % thiếu xương.

Ludmila Brunerov tại CH Séc (2016) Nc 59 bn LMCK HDF đã ghi nhận tỷ lệ thiếu xương là 36%, loãng xương là 34%.

M Saleem Najar, Ấn độ (2017) nc 151 bn BTM gđ 3-5 ghi nhận Tỷ lệ loãng xương cao nhất ở BTM giai đoạn 5.

Như vậy, kết quả nc về MĐX của chúng tôi trên bn BTM LMCK khá phù hợp với các nc của các tác giả đã công bố, tuy nhiên so với một vài nghiên cứu tỷ lệ loãng xương trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, điều này có thể do khác biệt về TGLM, tỷ lệ giới tính, chủng tộc, chế độ điều trị khác nhau.

4.2.3. Canxi hóa động mạch chủ bụng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đã tiến hành chụp x quang bụng bên của 163 bệnh nhân BTM đang LMCK. Phân tích hình ảnh X quang được thực hiện bởi bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh, canxi hoá động mạch chủ bụng được chẩn đoán tính theo thang điểm Kauppila và cộng sự. Kết quả có 56 bệnh nhân (26 nam và 30 nữ), tập trung ở độ tuổi 40-60 và trên 60 tuổi, chiếm tỷ lệ 34,4% có canxi hoá động mạch chủ bụng.

Theo kết quả của Peter W.F. Wilson và cộng sự, Hoa kỳ (2001) nghiên cứu canxi hóa động mạch chủ bụng (AAC) là yếu tố tiên đoán tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong tim mạch, tỷ lệ canxi hóa động mạch chủ bụng của đối tượng nghiên cứu này là 31%, tỷ lệ mắc AAC không khác biệt giữa 2 giới.

Theo tác giả Mieke J. Peeters, Hà Lan (2017), nghiên cứu canxi hóa động mạch chủ bụng (AAC) bằng X quang bụng bên theo khuyến cáo của Kauppila trên 280 bệnh nhân BTM chưa lọc máu thì có 50% bệnh nhân có canxi hóa động mạch chủ bụng vừa hoặc nặng với chỉ số AAC ≥ 4 .

4.3. LIÊN QUAN GIỮA CÁC RLKX, XƯƠNG VỚI CÁC YẾU TỐ Ở BỆNH NHÂN BTM - LMCK

4.3.1. Các yếu tố liên quan với RLKX

+ Về Canxi máu hiệu chỉnh

Kết quả nc của chúng tôi canxi máu hc tương quan nghịch với albumin ($r = -0,917$, $p < 0,001$), hemoglobin ($r = -0,369$, $p < 0,01$), ure ($r = -0,178$, $p < 0,05$), creatinin ($r = -0,188$, $p < 0,05$), Từ kết quả phân tích hồi quy đơn biến giữa các yếu tố LS, CLS ảnh hưởng lên nồng độ canxi máu hc, sau đó phân tích hồi quy đa biến cho kết quả: với $R = 0,955$; $R^2 = 0,855$, R^2 hiệu chỉnh = 0,853 và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$, nồng độ canxi máu hc có tương quan với albumin rất có ý nghĩa ($p = 0,0001$)

Nc Geoffrey A Block đã ghi nhận: Nồng độ canxi máu hc tương quan nghịch với albumin máu ($r = -0,10$); urê ($r = -0,11$); creatinin ($r = -0,07$), tương quan thuận với tuổi ($r = 0,13$), TGLM ($r = 0,09$).

Nghiên cứu CORES của Manuel Naves-Diaz đã ghi nhận: Canxi máu hc tương quan nghịch với tuổi ($r = -0,063$), tương quan thuận với TGLM ($r = 0,131$), với creatinin ($r = 0,128$).

+ Về Phospho máu:

Geoffrey A Block nc 40.538 Bn LMCK tại Hoa kỳ, đã ghi nhận: Phospho tương quan nghịch với tuổi ($r = -0,30$), tương quan thuận với TGLM ($r = 0,11$), urê ($r = 0,33$), creatinin ($r = 0,36$), albumin ($r = 0,14$).

Manuel Naves-Diaz đã thực hiện nc CORES, trên 16173 bn LMCK của 183 cơ sở lọc máu thuộc 6 nước Châu mỹ La tinh (Argentina, Brazil, Columbia, Chile, Mexico, Venezuela), đã ghi nhận kết quả về phospho máu

như sau: phospho tương quan nghịch với tuổi ($r = -0,223$); tương quan thuận với TGLM ($r = 0,081$) và tương quan thuận với creatinin ($r = 0,377$).

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kết quả tương tự: Phospho máu tương quan nghịch với độ tuổi $r = -0,342$, $p < 0,001$; tương quan thuận với albumin: $r = 0,156$, $p < 0,05$; ure: $r = 0,328$, $p < 0,01$; creatinin: $r = 0,175$, $p < 0,05$; chỉ số canxi x phospho: $r = 0,809$, $p < 0,001$ và với PTH máu: $0,273$, $p < 0,01$.

Từ kết quả phân tích hồi quy đơn biến giữa các yếu tố ảnh hưởng lên nồng độ phospho máu, sau đó phân tích hồi quy đa biến cho kết quả: với $R = 0,978$, $R^2 = 0,957$, R^2 hiệu chỉnh = $0,956$ và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$. Ở bn LMCK, nồng độ phospho máu có tương quan với canxi hiệu chỉnh và chỉ số canxi x phospho, trong đó tích Ca x P rất có ý nghĩa ($p = 0,0001$).

+ Về PTH máu.

Theo nc của Manuel Naves-Diaz ở bn LMCK, PTH máu tương quan thuận với TGLM ($r = 0,207$); creatinin ($r = 0,160$); tương quan nghịch với tuổi ($r = -0,114$) [80].

Adrian R Levy và cs năm 2019 nc trên 165 bn cường cận giáp thứ phát trên BTM LMCK tại 42 cơ sở của Hội chữ thập đỏ Hoa kỳ, đã ghi nhận: PTH máu có liên quan với nồng độ phospho ($p < 0,001$), nhưng không liên quan với canxi ($p = 0,06$), không liên quan với hemoglobin ($p = 0,3$), albumin máu ($p = 0,05$).

Samaké Mv và cs nc 102 bn LMCK tại Bv Pont G, Bamako, CH Mali đã ghi nhận kết quả: PTH có liên quan với TGLM ($p = 0,002$), phospho ($p = 0,001$), giới tính ($p = 0,01$).

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các kết quả tương tự: PTH máu tương quan thuận với TGLM ($r = 0,336$, $p < 0,001$); beta 2 M ($r = 0,247$, $p = 0,001$); tương quan nghịch với nhôm ($r = -0,161$, $p < 0,05$). Từ kết quả phân tích hồi quy đơn biến giữa các yếu tố LS, CLS ảnh hưởng lên nồng độ PTH máu, sau đó phân tích hồi quy đa biến cho kết quả, với $R = 0,321$, $R^2 = 0,103$, R^2 hiệu chỉnh = $0,092$ và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$. Ở bn LMCK, nồng độ PTH máu chỉ có tương quan có ý nghĩa ($p = 0,004$) với thời gian lọc máu.

+ Về Vitamin D.

Patricia Joao Matias nc 25 OH D₃ trên 223 bn LMCK, tại Bồ đào Nha, đã ghi nhận: 25 OH D₃ tương quan nghịch với tuổi ($r = -0,31$, $p < 0,001$), với CRP ($r = -0,25$, $p < 0,001$) và với canxi hóa mạch máu ($r = -0,26$, $p < 0,001$, TGLM ($r = -0,14$, $p = 0,04$). 25 OH D₃, tương quan thuận với albumin ($r = 0,23$, $p = 0,001$) và 1,25 (OH)₂ D₃ ($r = 0,25$, $p < 0,001$). Phân tích hồi qui đa biến, 25 OH D₃ là liên quan với đái tháo đường ($p < 0,001$), với hạ albumin máu ($p = 0,003$), với tăng BNP máu ($p = 0,005$), và với chỉ số canxi hóa mạch máu cao (≥ 3) ($0,002$).

Chúng tôi nc và ghi nhận kết quả Vit D máu tương quan nghịch với độ tuổi: $r = -0,166$, $p < 0,05$, với beta 2 microglobulin máu: $r = -0,231$, $p < 0,01$. Khi phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy bn nữ có nguy cơ rối loạn Vit D gấp 2,17 lần bn nam ($p = 0,035$, CI 95%: 1,056 – 4,466) Như vậy tương quan giữa vit D với tuổi là phù hợp với các nc của các tác giả nước ngoài, về tương quan giữa vit D với beta 2 microglobulin máu là vấn đề mà chúng tôi chưa thấy được nêu trong các tài liệu tham khảo.

+ Về Nhôm máu.

Ching-Wei Hsu (2016) nc tại Đài Loan, 901 bn LMCK theo dõi 1 năm, nhôm huyết thanh được định lượng và được phân thành bốn nhóm (tứ phân vị): tứ phân vị thứ nhất ($6 \mu\text{g/L}$), tứ phân vị thứ hai ($6-9 \mu\text{g/L}$), tứ phân vị thứ ba ($9-13 \mu\text{g/L}$) và tứ phân vị tư ($>13 \mu\text{g/L}$). Mô hình hồi quy Cox được sử dụng để xác định tầm quan trọng của các biến trong dự đoán tỷ lệ tử vong. Kết quả chỉ 9,3% bệnh nhân có nồng độ nhôm $>20 \mu\text{g/L}$. Kết thúc quá trình theo dõi, 54 bệnh nhân (6%) tử vong, nguyên nhân tử vong chính là bệnh tim mạch. Phân tích Kaplan-Meier cho thấy bệnh nhân trong tứ phân vị thứ tư có tỷ lệ tử vong cao hơn so với bệnh nhân tứ phân vị đầu tiên (log rank test, $\chi^2=13,47$, $p=0,004$). Sử dụng tứ phân vị thứ nhất làm tham chiếu, phân tích hồi quy Cox đa biến chỉ ra rằng bệnh nhân trong tứ phân vị thứ ba ($\text{HR} = 1,31$, KTC 95% = 1,12–1,53, $p = 0,038$) và tứ phân vị thứ tư ($\text{HR} = 3,19$, $\text{HR 95\%} = 1,08-8,62$, $p = 0,048$) có tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân.

Guillaume MA và cs (2018), nc 315 bn LMCK của 7 trung tâm lọc máu tại Senegal, trong 7 năm (6/2010-7/2017) có TGLM ít nhất 6 tháng, TGLM trung bình: $47,78 \pm 13,89$ tháng (6-202 tháng) phát hiện có 7 bệnh nhân (3,5%) có điều trị nhiễm độc nhôm trong tiền sử bệnh (trước khi lấy số liệu nghiên cứu), Có 29 bệnh nhân (9,2%) được định lượng nhôm máu và có kết quả 52% ở mức nhôm máu bình thường $< 20 \mu\text{g/L}$, kết quả nghiên cứu không thông báo các tương quan của nhôm máu trên đối tượng nghiên cứu [45].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ nhôm tương quan thuận với trị số huyết áp tâm trương ($r = 0,207$, $p < 0,01$) và tâm thu ($r = 0,209$, $p < 0,01$). Ngoài ra chúng tôi chưa tìm thấy các tương quan, liên quan giữa nhôm máu với các biến số nghiên cứu khác ở đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, về vấn đề này cần có nghiên cứu sâu rộng hơn nhất là với cỡ mẫu lớn hơn.

+ Beta 2 microglobulin máu.

Asim Mumtaz (2010) nc beta 2 M 50 bn LMCK đã ghi nhận beta 2 M tăng gấp 46 lần so với nhóm chứng, beta 2 M có liên quan với tuổi, tương quan nghịch với albumin máu.

Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hữu Dũng (2013), nc 326 BN LMCK và 48 người khỏe mạnh làm chứng, kết quả cho thấy:

100% BN có tăng $\beta 2M$. Có mối tương quan thuận mức độ chặt, có ý nghĩa giữa $\beta 2M$ với TGLM ($r = 0,64, p < 0,01$); với CRP máu ($r = 0,51, p < 0,01$). Nhóm BN nồng độ albumin máu thấp có $\beta 2M$ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có albumin bình thường, $p < 0,05$.

Kết quả nc của chúng tôi đã tìm thấy $\beta 2 M$ máu tương quan thuận với TGLM ($r = 0,233, p < 0,01$), với ure ($r = 0,168, p < 0,05$); và tương quan nghịch với nhôm máu ($r = - 0,224, p < 0,01$). Khi phân tích hồi qui đa biến, với $R = 0,321, R^2 = 0,103, R^2$ hiệu chỉnh = 0,097 và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$. Phương trình hồi qui đa biến:

Beta 2 microglobulin máu = $32000,769 + 429,065 \times$ thời gian lọc máu – $190,936 \times$ VitD – $389,157 \times$ nhôm.

4.3.2. Các yếu tố liên quan với mật độ xương, loãng xương.

- Về mật độ xương

Nc của chúng tôi ghi nhận những kết quả: MĐX tương quan nghịch với tuổi ở cả 3 vị trí CSTL ($r = - 0,225, p < 0,01$), toàn bộ XĐ ($r = - 0,288, p < 0,001$), CXĐ ($r = - 0,352, p < 0,001$); với ure ở toàn bộ XĐ ($r = - 0,206, p < 0,01$), CXĐ ($r = - 0,194, p < 0,05$); với PTH ở cả 3 vị trí CSTL ($r = - 0,266, p < 0,01$), toàn bộ XĐ ($r = - 0,219, p < 0,01$), CXĐ ($r = - 0,168, p < 0,05$); với $\beta 2 M$ ở CSTL ($r = - 0,269, p < 0,01$). MĐX tương quan thuận với MLCT ở CSTL ($r = 0,200, p < 0,05$), CXĐ ($r = 0,179, p < 0,05$); với Vit D máu ở vị trí CSTL ($r = 0,218, p < 0,01$) và toàn bộ XĐ ($r = 0,179, p < 0,05$). Phân tích hồi qui đa biến nguy cơ giảm MĐX ở CXĐ có 2 yếu tố là tuổi (OR = 1,117, $p < 0,01$), PTH (OR = 1,001 $p < 0,01$); ở CSTL có 3 yếu tố là Giới (OR = 4,572, $p < 0,05$), PTH (OR = 4,078, $p < 0,05$), tuổi (OR = 1,045, $p < 0,05$); ở toàn bộ XĐ có 2 yếu tố là PTH (OR = 3,683, $p < 0,05$), tuổi (OR = 1,117, $p < 0,01$).

Fawzi Hamed Saafan (2014), nc tại Ai Cập, gồm 100 bn LMCK và 20 người đối chứng, đã ghi nhận kết quả: Có tương quan nghịch giữa MĐX và PTH ($r = - 0,35, p < 0,005$), phospho ($r = - 0,20, p = 0,01$), tuổi ($r = - 0,26, p < 0,008$), cân nặng ($r = - 0,24, p < 0,01$), BMI ($r = - 0,21, p = 0,03$) và TGLM ($r = - 0,21, p = 0,03$). Tương quan thuận giữa MĐX với canxi ($r = 0,20, p < 0,04$), chiều cao ($r = 0,31, p < 0,005$) và giới ($r = 0,47, p < 0,005$).

Về loãng xương.

M Salem Najar (2017), nc tỷ lệ loãng xương ở 151bn BTM gđ 3-5, tại Ấn độ, ghi nhận: loãng xương dựa vào T Score tại CXĐ có 31 bn (31,6%), CSTL 43 bn (28,5%); tỷ lệ loãng xương và thiếu xương cao nhất ở BTM gđ 5. MĐX tương quan thuận với BMI, MĐX thấp có nguy cơ bị loãng xương ($p = 0,014$).

Kết quả nc của chúng tôi ghi nhận: loãng xương ở cả 3 vị trí có liên quan với giới ($p < 0,05$) và nhóm tuổi ($p < 0,01$). Loãng xương có liên quan với rối loạn PTH, Phospho, Nhôm ở CXĐ ($p < 0,05$), với PTH ở

CSTL ($p < 0,05$), với PTH, canxi ở toàn bộ XD ($p < 0,05$). Phân tích hồi quy đa biến nguy cơ loãng xương chung có 3 yếu tố là tuổi ($OR = 4,058$, $p < 0,05$), PTH ($OR = 2,967$, $p < 0,01$), giới nữ ($OR = 2,841$ $p < 0,01$).

4.3.3. Các yếu tố liên quan với canxi hóa mạch máu.

Qua nghiên cứu chúng tôi ghi nhận: Ở bn LMCK, tình trạng không hoặc có canxi hóa động mạch chủ bụng liên quan có ý nghĩa với giới tính, nhóm tuổi, huyết áp và thời gian lọc máu ($p < 0,05$). Khi phân tích hồi quy đa biến với 9 biến số nêu trên cho thấy chỉ còn 3 yếu tố có ý nghĩa tăng nguy cơ canxi hoá động mạch theo thứ tự là: TGLM với $OR = 2,451$, $p: 0,031 < 0,05$ (Bn có TGLM trên 6 năm có nguy cơ tăng tình trạng vôi hoá động mạch gấp 2,45 lần so với bn có $TGLM \leq 6$ năm). Tuổi với $OR = 1,047$, $p: 0,003 < 0,01$ (Bn tăng thêm 1 tuổi thì tình trạng vôi hoá động mạch có nguy cơ tăng 1,047 lần). MĐX tại CSTL: Với $OR = 0,056$, $p: 0,005 < 0,01$ (Khi MĐX ở CSTL tăng lên 1 đơn vị (g/cm^2) thì canxi hoá động mạch có khả năng giảm 0,056 lần hoặc khi MĐX ở CSTL tăng lên 1 độ lệch chuẩn ($0,244g/cm^2$) thì nguy cơ canxi hoá động mạch giảm $OR = e^{-4,128 \times 0,244} = 0,365$ lần. Cũng có nghĩa là khi MĐX ở CSTL giảm bớt 1 độ lệch chuẩn thì nguy cơ canxi hoá động mạch tăng lên 2,74 lần ($OR = 1/0,365 = 2,74$ lần).

Nigel D Toussaint (2011, chụp X-quang bụng bên ở 132 bn LMCK, 94,4% bn có canxi hóa ĐMC bụng n với điểm AAC trung bình $11,0 \pm 6,4$ (trung vị 12), trên hồi quy logistic đơn biến, AAC có liên quan đáng kể với tuổi ($p = 0,002$). Các yếu tố dự báo độc lập cho sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của AAC được đưa vào mô hình cuối cùng là tuổi ($OR 1,042 / \text{năm}$ ($1,004, 1,082$), $p = 0,03$), TGLM ($OR 1,012 / \text{năm}$ ($1,001, 1,023$), $p = 0,04$) và sự hiện diện của bệnh lý tim mạch ($OR 3,237$ ($1,347, 7,801$), $p = 0,009$).

4.4. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu của chúng tôi tồn tại một số hạn chế sau:

- Đề tài thực hiện lấy mẫu thuận tiện toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu tại một đơn vị lọc máu chu kỳ nên cỡ mẫu với số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu còn hạn chế.

- Thiết kế nghiên cứu của đề tài mô tả cắt ngang, có đối chứng. Khinghiên cứu về khoáng xương, loãng xương đã có nhóm đối chứng về xét nghiệm sinh hóa khoáng xương và chỉ số T- Score. Nhưng do điều kiện hạn chế kinh phí nghiên cứu nên chưa có nhóm chứng về canxi hóa động mạch chủ bụng và phát hiện canxi hóa van tim qua siêu âm ở nhóm bệnh theo khuyến cáo của KDIGO. Mặt khác chưa có kết quả can thiệp các rối loạn về khoáng xương, loãng xương... sau khi phát hiện.

Những điều này gợi mở hướng nghiên cứu tiếp theo trong tương lai sau khi có kết quả nghiên cứu này.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu khoáng xương, mật độ xương, canxi hóa mạch máu theo phân loại Bệnh thận mạn – rối loạn xương và khoáng xương của KDIGO 2017, chúng tôi có một số kết luận như sau:

1. Về rối loạn khoáng xương, mật độ xương, canxi hóa mạch máu theo phân loại của KDIGO 2017 trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

1.1. Rối loạn Khoáng xương.

- Nồng độ trung bình các khoáng xương trong máu gồm canxi, phospho, PTH, vitamin D, beta 2 microglobulin, nhôm ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

- Theo phân loại của KDIGO: Bệnh nhân lọc máu chu kỳ có 47,85% giảm và 9,82% tăng canxi; 74,23% tăng phospho ; 48,47% tăng tích Canxi x Phospho ; 34,36% tăng và 20,86 % giảm PTH, 97,55% đạt ngưỡng khuyến cáo về nhôm; 69,94% dưới mức khuyến cáo về vitamin D.

- Chỉ có 4,91% bệnh nhân đạt 3 tiêu chuẩn và 4,29% đạt 4 tiêu chuẩn về khoáng xương theo khuyến cáo của KDIGO.

1.2. Mật độ xương, loãng xương.

- Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ có 28,83% loãng xương và 40,49 % thiếu xương theo tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương của WHO.

- Tỷ lệ loãng xương tại các vị trí cột sống thắt lưng, toàn bộ xương đùi và cổ xương đùi lần lượt như sau: 15,34%, 17,18%, 19,63%.

- Tỷ lệ thiếu xương tại các vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi và toàn bộ xương đùi lần lượt như sau: 33,13%, 36,81%, 40,49%.

1.3. Canxi hóa động mạch chủ bụng

- Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ có 34, 36% bị canxi hóa động mạch chủ bụng.

- Tình trạng canxi hóa động mạch chủ bụng khác biệt có ý nghĩa theo giới tính ($p < 0,05$) và theo nhóm tuổi ($p < 0,01$).

2. Về các mối tương quan giữa các rối loạn khoáng xương và xương với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

2.1. Khoáng xương.

+ Phospho máu tương quan nghịch với độ tuổi ($p < 0,001$); tương quan thuận với albumin, creatinin ($p < 0,05$), với ure, PTH ($p < 0,01$).

Nồng độ phospho máu = $1,762 + 0,431 \times \text{tích Ca} \times \text{P} - 0,857 \times \text{Canxi máu hiệu chỉnh}$.

+ Canxi máu hiệu chỉnh tương quan nghịch với albumin ($p < 0,001$), với Hb ($p < 0,01$), với ure, creatinin ($p < 0,05$).

Nồng độ Canxi máu hiệu chỉnh = $4,807 + 0,034 \times \text{tích Ca} \times \text{P} - 0,078 \times \text{albumin}$.

+ PTH máu tương quan thuận với thời gian lọc máu, $\beta 2$ microglobulin ($p < 0,001$); tương quan nghịch với nhôm ($p < 0,05$).

Nồng độ PTH máu = $245,795 + 45,409 \times \text{thời gian lọc máu (năm)}$

+ Vitamin D máu tương quan nghịch với độ tuổi ($p < 0,05$), với $\beta 2$ microglobulin ($p < 0,01$).

+ Nhôm máu tương quan thuận với trị số huyết áp tâm trương, tâm thu ($p < 0,01$).

+ $\beta 2$ microglobulin máu tương quan thuận với thời gian lọc máu ($p < 0,01$), ure ($p < 0,05$); tương quan nghịch với nhôm ($p < 0,01$).

Nồng độ $\beta 2$ microglobulin máu = $32000,769 + 429,065 \times \text{TGLM} - 190,936 \times \text{Vit D} - 389,157 \times \text{nhôm}$.

2.2. Mật độ xương, loãng xương.

+ Phân tích hồi quy đa biến nguy cơ giảm Mật độ xương ở CXĐ có 2 yếu tố là tuổi ($\text{OR} = 1,117$, $p < 0,01$) và PTH ($\text{OR} = 1,001$, $p < 0,01$); ở CSTL có 3 yếu tố là giới ($\text{OR} = 4,572$, $p < 0,05$), PTH ($\text{OR} = 4,078$, $p < 0,05$) và tuổi ($\text{OR} = 1,045$, $p < 0,05$); ở toàn bộ XD có 2 yếu tố là PTH ($\text{OR} = 3,683$, $p < 0,05$), và tuổi ($\text{OR} = 1,117$, $p < 0,01$).

+ Phân tích hồi quy đa biến nguy cơ loãng xương chung có 3 yếu tố là tuổi ($\text{OR} = 4,058$, $p < 0,05$), PTH ($\text{OR} = 2,967$, $p < 0,01$) và giới nữ ($\text{OR} = 2,841$, $p < 0,01$).

2.3. Canxi hóa động mạch chủ bụng.

Yếu tố có ý nghĩa tăng nguy cơ canxi hoá động mạch gồm: thời gian lọc máu (> 6 năm: $\text{OR} = 2,451$, $p < 0,05$), tuổi ($\text{OR} = 1,047$, $p < 0,01$) và MĐX tại CSTL ($\text{OR} = 0,056$, $p < 0,01$).

KIẾN NGHỊ

Qua số liệu kết quả nghiên cứu ở 1 đơn vị lọc máu chu kỳ, Chúng tôi đề xuất một số kiến nghị như sau:

1. Tỷ lệ bệnh nhân lọc máu chu kỳ có khoáng xương đạt tiêu chí theo khuyến cáo còn rất thấp, tỷ lệ loãng xương, thiếu xương, canxi hóa động mạch chủ bụng khá cao. Đặt ra vấn đề trong thực hành lâm sàng, thầy thuốc chuyên ngành lọc máu cần bám sát hướng dẫn cập nhật của KDIGO 2017 về rối loạn xương và khoáng xương trong bệnh thận mạn để định kỳ theo dõi, chẩn đoán và điều trị thích hợp.

2. Cần mở rộng nghiên cứu một cách sâu rộng và toàn diện hơn ở một số lĩnh vực còn mới và ít công bố như: rối loạn nhôm, $\beta 2$ microglobulin, canxi hóa động mạch chủ bụng... trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

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

1. Nguyễn Thanh Minh, Võ Tam “*Nghiên cứu rối loạn khoáng xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ*” Tạp chí Y Dược – Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 9, số 6+7 – tháng 12/2019, trang 147-152.
2. Nguyễn Thanh Minh, Võ Tam “*Nghiên cứu mật độ xương và canxi hóa mạch máu trên bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ*” Tạp chí Y Dược – Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 9, số 6+7 – tháng 12/2019, trang 153-158.
3. Nguyễn Thanh Minh, Võ Tam “*Nghiên cứu tương quan giữa khoáng xương và các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ*” Tạp chí Y Dược – Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 10, số 4 – tháng 8/2020, trang 57-62.
4. Nguyễn Thanh Minh, Võ Tam “*Nghiên cứu tương quan giữa mật độ xương và các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ*” Tạp chí Y Dược – Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 10, số 4 – tháng 8/2020, trang 75-82.

HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

NGUYEN THANH MINH

**STUDY ON MINERAL AND BONE DISORDERS AND
ASSOCIATED FACTORS IN STAGE 5 CHRONIC KIDNEY
DISEASE PATIENTS ON HEMODIALYSIS**

Major : INTERNAL MEDICINE

Code : 9 72 01 07

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

Hue - 2021

THIS STUDY WAS CONDUCTED AT
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY,
HUE UNIVERSITY

Scientific supervisor: **Prof. Dr. VO Tam**

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The dissertation will be defended at Hue University dissertation committee meeting
at: At.....day.....month..... 2021

The dissertation can be accessed at:

- University of medicine and pharmacy library
- Vietnam national library
- Learning resource center – Hue university

INTRODUCTION

1. RATIONALE OF THE CURRENT STUDY

End-stage renal disease (ESRD) is the result of the majority of chronic kidney diseases and a number of systemic and metabolic conditions (diabetes, systemic lupus erythematosus, hypertension ...), characterized by irreversible nephron loss leading to a gradual decrease in the function of both kidneys.

Although much progress has been made in the treatment of ESRD, the technical requirement and financial burden of ESRD remain high. Nowadays, with the development of various renal replacement therapies including peritoneal dialysis, intermittent dialysis, kidney transplantation, the survival time and quality of life of patients with ESRD have been markedly improved. Consequently, the frequency of complications associated with ESRD – uncontrolled by renal replacement therapies is increasing, including bone and mineral disorders.

Renal osteodystrophy is a bone complication described by Liu & Chu since 1942, as a consequence of hyperparathyroidism secondary to impaired renal function. It worsens the prognosis of chronic kidney disease (CKD) patients because of the increased risk of fractures caused by osteomalacia, osteitis fibrosa cystica and osteoporosis. Further studies in this area further clarified the role of bone minerals and other substances such as calcium, phosphorus, PTH, vitamin D, aluminum, beta 2 microglobulin, alkaline phosphatase, beta-crosslaps, FGF-23, ... to the above mentioned bone disorders in CKD and in intermittent dialysis patients. Besides, bone mineral disorders (BMD) will lead to bone mineral deposition, especially calcium, causing damage to the other organs (heart valves, blood vessels, muscles, joints, skin ...). The most important consequence is blood vessel calcification since it is related to cardiovascular complications...

Based on the results of studies on the association of bone mineral disorders and vascular and soft tissue calcification, in 2005, the Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO), an organization of the International Society of Nephrology introduced a new term and its definition for worldwide application of bone mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD – MBD). In 2009, KDIGO issued, for the first time, 39 recommendations for the diagnosis and treatment of CKD-MBD. In 2017, KDIGO continued to update with a modification of 15 of 39 recommendations of 2009 version based on new evidences aiming at a comprehensive approach for early detection and treatment of CKD-MBD.

In Vietnam, studies on bone mineral and bone density have been done, which mainly focused on the concentration of calcium, phosphorus, PTH. Studies on vitamin D, beta 2 microglobulin, aluminum, bone density by DEXA, calcification of the abdominal aorta and the association between these three disorders in patients on intermittent dialysis were still limited. In order to study mineral and bone disorders and vascular calcification comprehensively as well as their association, we conducted the doctoral thesis: ***"Study on mineral and bone disorders and associated factors in stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis"***.

2. OBJECTIVES

2.1. To evaluate of bone mineral disorders, bone density, vascular calcification according to CKD-MBD classification of KDIGO 2017 in patients on hemodialysis.

2.2. To explore the relationships between mineral and bone disorders with several clinical and paraclinical factors in patients on hemodialysis.

3. SCIENTIFIC SIGNIFICANCE AND PRACTICAL IMPLICATIONS

3.1. Scientific significance

KDIGO 2017 updated the diagnostic recommendations, bone mineral targets and treatment recommendations for CKD-MBD in patients on dialysis. The study provides data on the proportion of patients meeting KDIGO 2017 treatment targets of osteoporosis and abdominal aorta calcification. It also enhances our knowledge of relevant factors and further clarifies the pathogenesis of CKD-MBD.

3.2. Practical implications

The detection and diagnosis of all three disorders: bone mineral disorder, osteoporosis and abdominal aorta calcification in patients on dialysis are important in daily practice. The timely treatment of these disorders following KDIGO 2017 guidelines will help reduce bone and cardiovascular complications and eventually reduce overall and cardiovascular mortality rates.

4. CONTRIBUTIONS OF THE DISSERTATION

This is the first comprehensive study on three areas of bone mineral disorders, bone density, osteoporosis and abdominal aorta calcification in CKD patients on dialysis following the classification of KDIGO 2017 in a single dialysis center in Vietnam.

The results of the study will provide an overview of CKD-MBD in patients on dialysis in Vietnam, which in turn helps clinicians to have appropriate prevention plan and treatment of these disorders. These are the new contributions of the dissertation.

5. STRUCTURE OF DISSERTATION

The thesis was presented in 125 pages with 4 chapters, 60 tables, 03 figures, 01 diagram, 110 references (Vietnamese: 21, English: 89). Introduction: 3 pages, literature review: 30 pages, patients and methods: 22 pages, results: 36 pages, discussion: 31 pages, conclusions: 02 pages, recommendations: 01 page.

Chapter 1 LITERATURE REVIEW

1.2. BONE AND MINERAL DISORDERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

1.2.1. Definitions

In 2005, KDIGO concluded that the term CKD-MBD should be used to describe a broader clinical syndrome including cardiovascular, skeletal, and bone mineral abnormalities, as a consequence of CKD. CKD-MBD is an appropriate term which describes a combination of clinical, biochemical, and imaging abnormalities in patients with CKD. KDIGO issued the following definitions:

- **CKD-MBD**

A systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD manifested by either one or a combination of the following:

- + Abnormalities of calcium, phosphorus, PTH, or vitamin D metabolism
- + Abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth, or strength.
- + Vascular or other soft tissue calcification.

- **Renal osteodystrophy**

- + Renal osteodystrophy is an alteration of bone morphology in patients with CKD.
- + It is one measure of the skeletal component of the systemic disorder of CKD-MBD that is quantifiable by histomorphometry of bone biopsy.

1.2.2. Mineral and bone disorders

1.2.2.1. Bone mineral metabolism disorders

- **Hyperphosphatemia**

When the glomerular filtration rate (GFR) decreases below 40ml/min, the glomerular filtration capacity for phosphorus decreases resulting in increased blood phosphorus level. When CKD worsens and GFR drops below 15 ml/min, hyperphosphatemia happens in most patients. Hyperphosphatemia can result in the following consequences:

- + Decreased ionized calcium level.
- + Decreased skeletal calcium release.

Reduced blood calcium stimulates the secretion of parathyroid hormone (PTH). Phosphorus also directly stimulates PTH secretion, which directly and indirectly reduces the effectiveness of vitamin D. When the renal function is impaired, phosphorus is not excreted causing an increase in blood phosphorus. The higher is the phosphorus level, the lower is the blood calcium level and therefore, the more severe secondary hyperparathyroidism.

- Hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism

There are three hypotheses behind the pathogenesis of hypocalcemia:

- + Hyperphosphatemia.
- + Skeletal resistance to PTH.
- + Abnormal vitamin D metabolism.

Causes of secondary hyperparathyroidism in CKD

- + Hyperphosphatemia.
- + Hypocalcemia
- + Abnormal vitamin D metabolism and lack of calcitriol supply.
- + Skeletal resistance to PTH
- + Independent parathyroid cell proliferation

- Vitamin D metabolism disorder.

Disorder of vitamin D metabolism in CKD is due to two factors:

- + Impaired renal function leads to decreased synthesis of calcitriol.
- + Hyperphosphatemia due to decreased GFR inhibits the synthesis of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

- Aluminium disorder in CKD.

In the 2003 KDOQI guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease, the recommendation for aluminum was: To prevent aluminum toxicity, the regular administration of aluminum should be avoided and the dialysate concentration of aluminum should be maintained at $<10 \text{ g/L}$. To assess aluminum exposure and the risk of aluminum toxicity, serum aluminum levels should be measured at least yearly and every 3 months in those receiving aluminum-containing medications. Baseline levels of serum aluminum should be $<20 \text{ g/L}$.

- β_2 microglobulin disorder in CKD.

Normally, the serum β_2 microglobulin concentration is less than 2 mg/L while in intermittent dialysis patients, its level increases from 15 to 30 folds. The increase usually appears after many years of dialysis (2 to 10 years). Studies have shown that up to 90% of patients have evidence of amyloidosis β_2 microglobulin after 5 years dialysis.

1.2.2.2. Renal osteodystrophy

- Osteoporosis

New evidences from prospective studies proved that low bone density measured by DXA could accurately predict fractures in patients with G3a – G5D CKD. Therefore, modifications were made in the KDIGO 2017 recommendations on the diagnosis, treatment and prevention CKD-MBD from the 2009 recommendation (section 3.2.1). Furthermore, bone biopsy cannot be performed routinely and extensively.

1.2.2.3. Extraskkeletal calcification

Extraskkeletal calcification, also known as soft tissue calcification, worsens the prognosis of patients with CKD. Calcium can be deposited in arteries (calcified blood vessels), in the eyes, in organs (commonly found in the heart and lungs), around joints, and in the skin. The most threatening, undesirable site of extraskkeletal calcification is blood vessels, which mainly occurs at the intimal and medial layers of the arteries.

1.2.2.4. Guidelines on diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-MBD

KDOQI 2003 endorsed clinical practice guidelines on bone metabolism and diseases in CKD. KDOQI 2003 contained 16 recommendations, including 12 recommendations on bone metabolism and 4 recommendations on bone diseases in CKD.

KDIGO 2009 guidelines including 6 chapters (39 recommendations) contained clinical recommendation on diagnosis, assessment, prevention and treatment of CKD-MBD.

KDIGO 2012 guidelines contained 5 chapters và 97 recommendations.

Most recently, KDIGO 2017 guidelines updated 15 recommendations based on the KDIGO 2009 version:

- Regarding bone disorders: KDIGO 2017 supported the measurement of bone density (DXA) to diagnose osteoporosis in patients with CKD from stage 3a to 5D

- Regarding bone mineral disorders: KDIGO 2017 retained the bone mineral targets of KDIGO 2009 guidelines.

Particularly, in the KDOQI 2003 recommendation, two additional bone minerals was included (β_2 microglobulin and aluminum).

- Regarding vascular calcification: KDIGO 2017 retained the 2009 KDIGO recommendation: In patients with stage 3 to 5D CKD, lateral abdominal radiograph is recommended for screening and echocardiography is recommended for assessment of vascular calcification as a reasonable alternative to computed tomography (2C).

1.3. RELATED INTERNATIONAL AND DOMESTIC STUDIES

1.3. Studies on bone mineral disorder

Among many studies on CKD-MBD in dialysis patients, most studies used the criteria of KDOQI 2003. KDIGO (2017) criteria, especially β_2 microglobulin and Aluminum, was used in only a limited number of studies.

1.3.2. Studies on bone density and osteoporosis

Many international studies reported on the characteristics of bone density and osteoporosis in CKD patients on dialysis.

1.3.3. Studies on extraskeletal calcification

In Vietnam, there has been no study on vascular calcification in CKD patients on dialysis.

There have been few published studies on all 3 factors of bone mineral, bone density, osteoporosis and vascular calcification using KDIGO 2017 standards on the same CKD patient on intermittent dialysis.

Chapter 2 SUBJECTS AND METHODS

2.1. SUBJECTS

The study subjects included 276 people, including 2 groups:

- + Diseased group: 163 CKD patients on intermittent hemodialysis
- + Control group (reference): 113 healthy people.

Research period: from January 2017 to December 2018.

Research location: Department of Renal Replacement Therapy, District 2 Hospital, Ho Chi Minh City.

2.1.1. Inclusion criteria

Patients with ESRD (Stage 5D) undergoing intermittent dialysis at the Department of Renal Replacement Therapy for more than 6 months

Adult aged 18 years and older.

Agree to participate in the study

No history of kidney transplantation.

2.1.2. Control group inclusion criteria

Healthy people who came for regular medical check-up at the outpatient department (no history of CKD or other illnesses diagnosed by clinical examination and paraclinical tests).

Agree to participate in the study.

Adult aged 18 years and older

No alcoholism, no smoking.

2.1.3. Exclusion criteria

- Acute-on-chronic kidney disease.

- Women with history of ovariectomy or hysterectomy

- Having infection or inflammation...
- History of diseases affecting skeletal system including musculoskeletal diseases, gastrointestinal tract diseases, hepatobiliary diseases, parathyroid disease, prolonged immobility, systemic diseases...
- Using (within 1 month to the date of blood tests) drugs affecting bone turnover including calcium, phospho-binders, vitamin D, corticosteroides, osteoporosis medications (Bisphosphonates, Raloxifene ...), calcimimetics.

2.2. STUDY METHODS

2.2.1. Study design

- Study design: A cross-sectional case control study
- Sample size: A convenient sampling method was chosen including all dialysis patients who met inclusion criteria at the time of the study. A control group with comparable gender and age was also selected.

2.2.2. Study protocol:

Data was collected by questionnaires, including demographic information, anthropometric indices, physical examination, and paraclinical test results...

2.2.2.1. Physical examination

- Body weight, height and body mass index
- Blood pressure: staging using guidelines of VNHA/VSH 2018
- Intermittent dialysis: 3 times/week with a total duration of 12 hours/week.

+ Dialysis machine and membrane: Surdial - Nipro dialysis machine with ElisioTM membrane were used. ElisioTM membrane is a polyethersulfonec synthetic membrane manufactured by Nipro company, Japan.

+ Dialysis technique: HD standard filtration method using diffusion and ultrafiltration mechanisms with bicarbonate dialysate.

2.2.2.2 Paraclinical tests

+ Venous blood sampling for bone mineral testing: anticoagulant was used for plasma samples and not for serum samples.

+ Control group: fasting blood samples were taken before breakfast and 9am or at least 8 hours after the last meal.

+ Dialysis group: blood sampling following the recommendations of KDIGO (fasting and before the first session of the week and when patients start using new dialysis membrane).

- Bone mineral tests:

- **Blood calcium**

* Blood calcium disorder was diagnosed using KDIGO criteria:

Normocalcemia (adjusted): 2,1- 2,6 mmol/L

Hypercalcemia (adjusted): > 2,6 mmol/L

Hypocalcemia (adjusted): < 2,1 mmol/L.

- **Blood phosphorus**

* Blood phosphorus disorder was diagnosed using KDIGO criteria:

Hypophosphatemia: < 0,8 mmol/L.

Normal limit: 0,8 – 1,50 mmol/L.

Hyperphosphatemia: > 1,50 mmol/L.

- **Ca x P product**

* Blood Ca x P product disorder was diagnosed using K/DOQI criteria:

Normal limit: < 4,4 mmol ²/l².

Increase: ≥ 4,4 mmol ²/l².

- **Blood parathyroid hormone**

* Blood PTH disorder was diagnosed using KDIGO criteria:

Decrease: < 130 pg/mL.

Normal limit: 130 đến 600 pg/mL.

Increase: > 600pg/mL.

- **Blood Vitamin D (25 OH D)**

* Blood 25 OH D disorder was diagnosed using KDIGO criteria:

25 OHVit D insufficiency when 25 OH D < 30 ng/mL

25 OHVit D deficiency when 25 OH D < 15 ng/mL.

- **Blood aluminium**

* Blood aluminium disorder was diagnosed using K/DOQI criteria

Normal aluminium < 20 µg/L.

Bordeline aluminium level (observation only) 20 - 60 µg/L.

Excessive aluminium (treatment required) > 60 µg/L.

- **Blood beta 2 microglobulin**

* Blood beta 2 microglobulin disorder was diagnosed using K/DOQI criteria.

Normal limit: < 2.0 mg/L.

- **Bone density**

Measured by Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) machine Hologic Discovery Wi, USA.

*Osteoporosis diagnosed using WHO guidelines

- **Lateral abdominal radiograph for abdominal aorta calcification**

Xray machine HF 525.

Lateral abdominal radiograph protocol following the recommendation of Kauppila et al.

* Analysis and evaluation of X-ray images were performed by radiologists. Abdominal aorta calcification was assessed by the Kauppila scale (AAC). Calcification of the abdominal aorta was confirmed if $AAC \geq 4$ points.

2.2.2.3. Data analysis

Data analysis was done by SPSS version 20.0 and Excel 2010.

Correlation of two continuous quantitative variables with a normal distribution was assessed by Pearson's coefficient. For non-standard distribution, Spearman coefficient was used. Univariate and multivariate regression analysis was utilized to explore the correlation of clinical and paraclinical factors to CKD-MBD and vascular calcification.

2.3. ETHICAL APPROVAL

The study was ethically approved by Biomedical Research Ethics Committee of University of Medicine and Pharmacy Hue University and District 2 Hospital, Ho Chi Minh City.

Chapter 3 STUDY RESULTS

3.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION

Table 3.1. Age and gender characteristics

Age group		< 40		40 -60		>60		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Diseased	Male	35	21.47	43	26.39	18	11.04	96	58.89
	Female	9	5.52	34	20.86	24	14.72	67	41.11
Control	Male	20	17.70	28	24.78	13	11.50	61	53.98
	Female	16	14.16	24	21.24	12	10.62	52	46.02
		p = 0.63						p = 0.49	
		n	Mean ± SD				Min	Max	
Diseased group age		163	49.28 ±15.60				19	84	
Control group age		113	47.81±12.88				24	77	
			p = 0.41						

There were no statistically significant differences in the age and gender of the diseased and control groups ($p > 0.05$).

3.2. BONE MINERALS. BONE DENSITY AND VASCULAR CALCIFICATIONS IN CKD PATIENTS ON DIALYSIS

3.2.1. Bone minerals

3.2.1.1. Mean values of bone minerals

Table 3.7. Mean value of bone minerals of the study population

Bone minerals	Diseased group (n=163)	Control group (n=113)	p
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Adjusted blood calcium (mmol/L)	2.09 $\pm$ 0.44	2.21 $\pm$ 0.34	0.0154
Blood phosphorus (mmol/L)	2.14 $\pm$ 0.65	1.14 $\pm$ 0.21	0.0001
Calcium x P (mmol ² /L ²)	4.43 $\pm$ 1.67	2.51 $\pm$ 0.60	0.0001
Blood PTH (pg/mL)	557.82 $\pm$ 561.00	26.27 $\pm$ 8.50	0.0001
Beta2 Microglobulin (mg/L)	27.41 $\pm$ 10.91	1.33 $\pm$ 0.42	0.0001
Blood Vitamin D (ng/mL)	26.66 $\pm$ 10.36	34.73 $\pm$ 8.08	0.0001
Blood Aluminium(μ g/L)	8.37 $\pm$ 4.88	6.70 $\pm$ 3.96	0.005

There were statistically significant differences in levels of blood bone minerals of the diseased and control groups ($p < 0.05$).

3.2.1.2. Classification of bone mineral disorders

Table 3.8. Blood calcium disorder KDIGO classification in dialysis patients

Adjusted blood calcium (mmol/L)	N	%	p
Decrease (< 2.10)	78	47.85	0.0001
Normal (2.10 - 2.60)	69	42.33	
Increase (> 2.60)	16	9.82	
Total	163	100.00	

Table 3.9. Blood phosphorus disorder KDIGO classification in dialysis patients

Blood Phospho (mmol/L)	N	%	p
Decrease (< 0.8)	0	0.00	0.0001
Normal (0.8 – 1.50)	42	25.77	
Increase (> 1.50)	121	74.23	
Total	163	100.00	

Table 3.10. Blood calcium x P product disorder K/DOQI classification in dialysis patients

Canxi x P (mmol ² /l ²)	N	%	p
< 4.4	84	51.53	0.69
≥ 4.4	79	48.47	
Total	163	100.00	

Table 3.11. Blood PTH disorder KDIGO classification in dialysis patients

Blood PTH (pg/mL)	N	%	p
< 130	34	20.86	0.0009
130 - 600	73	44.78	
> 600	56	34.36	
Total	163	100.00	

Table 3.12. Blood vitamin D disorder KDIGO classification in the study population

Vitamin D (ng/mL)		> 30 ng/mL		15 – 30 ng/mL		< 15ng/mL	
Diseased group (n.%)	Female (a1)	14	8.59	44	27.00	9	5.52
	Male (a2)	35	21.47	55	33.74	6	3.68
	Total (a3)	49	30.06	99	60.74	15	9.20
Control group (n.%)	Female (b1)	37	32.74	15	13.27	0	0.00
	Male (b2)	46	40.71	15	13.27	0	0.00
	Total (b3)	83	73.45	30	26.55	0	0.00
p-total (a3/b3): 0.0001. p-female (a1/b1): 0.0001.p-male (a2/b2): 0.0001							

Table 3.13. Blood aluminium disorder K/DOQI classification in the study population

Blood aluminium (µg/L)		>60 (µg/L)		20 – 60 (µg/L)		< 20 (µg/L)	
Diseased group (n.%)	Female (a1)	-	-	2	1.23	65	39.88
	Male (a2)	-	-	2	1.23	94	57.67
	Total (a3)	-	-	4	2.45	159	97.55
Control group (n.%)	Female (b1)	-	-	-	-	52	46.02
	Male (b2)	-	-	-	-	61	53.98
	Total (b3)	-	-	-	-	113	100.00
p-total (a3/b3): 0.09. p female (a1/b1): 0.21.p male (a2/b2): 0.26							

Table 3.14. Beta 2 microglobulin KDOQI classification by dialysis time.

Dialysis time (year)	n	%	Beta2M (mg/L) Mean ± SD	p
≤2 year (a1)	27	16.56	23. 72 ± 10. 85	p (a2/a1) = 0.20 p (a3/a1) = 0.007 p (a4/a1) = 0.046
> 2 - ≤6 year (a2)	82	50.31	26. 36 ± 10. 35	
> 6 - ≤10 year (a3)	37	22.70	31. 21 ± 11. 51	
>10 year (a4)	17	10.43	30. 12 ± 10. 22	
p (a1.a2.a3.a4) = 0.0001				

3.2.1.3. Bone mineral disorders classification in dialysis patients

Table 3.16. Number of patients satisfying the KDIGO standards of bone minerals

Bone minerals (n = 163)	Standards satisfied		Standards unsatisfied	
	n	%	n	%
Blood calcium	69	42.33	94	57.67
Blood phosphorus	42	25.77	121	74.23
Blood PTH	73	44.78	90	55.22
Blood Vitamin D	49	30.06	114	69.94
3 standards satisfied (Calcium, P and PTH)	8	4.91	155	95.09
All 4 standards satisfied	7	4.29	156	95.71

There were only 4.91% of patients who satisfied three KDIGO standards and 4.29% of patients satisfying all four standards.

3.2.2. Bone density

Table 3.20. Osteoporosis proportion by sites

Sites	Osteoporosis		Osteopenia		Normal	
	n	%	n	%	n	%
Lumbar spine	25	15.34	54	33.13	84	51.53
Total femur	28	17.18	66	40.49	69	42.33
Femoral neck	32	19.63	60	36.81	71	43.56

Table 3.21. Osteoporosis classification by WHO.

Categories	n	%
Normal	50	30.68
Osteopenia	66	40.49
Osteoporosis	47	28.83
Total	163	100.00

Based on WHO classification. i.e. when T- Score ≤ 2.5 in at least 1/3 measured sites (lumbar spine, total femur, femoral neck), there were 47 osteoporosis patients (28.83%) and 66 (40.49%) osteopenic patients.

3.2.3. Blood vessel calcification

Table 3.25. Abdominal aorta calcification

Abdominal aorta calcification	N	%
Yes	56	34.36
No	107	65.64
Total	163	100.00

There were 56 patients(34.36%) having abdominal aorta calcification.

Table 3.26. Abdominal aorta calcification by gender

Abdominal aorta calcification	Male		Female		p
	n	%	n	%	
Yes	26	15.96	30	18.40	0.02
No	70	42.94	37	22.70	
Total	96	58.90	67	41.10	

Table 3.27. Abdominal aorta calcification by age groups

Abdominal aorta calcification	< 40 years		40 - 60 years		> 60 years		p
	n	%	n	%	n	%	
Yes	8	4.90	25	15.34	23	14.11	0.002
No	36	22.09	52	31.90	19	11.66	
Total	44	26.99	77	47.24	42	25.77	

3.3. MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS OF THE CORRELATIONS OF BONE MINERALS DISORDERS IN DIALYSIS PATIENTS

3.3.1. Correlations of bone minerals

3.3.1.1. Correlations of bone mineral levels and clinical factors

Table 3.29. Correlations of bone mineral levels and clinical factors

Bone minerals		Age	BMI	Diastolic BP	Systolic BP	Dialysis time
Adjusted calcium	r	0.066	-0.096	-0.062	-0.078	0.019
	p	0.40	0.23	0.43	0.32	0.81
Phosphorus	r	-0.342**	0.146	0.135	0.142	0.010
	p	0.0001	0.06	0.09	0.07	0.90
Ca x P	r	-0.232**	0.060	0.038	0.041	0.024
	p	0.003	0.45	0.63	0.60	0.76
PTH	r	-0.083	0.096	-0.093	-0.095	0.336**
	p	0.29	0.22	0.24	0.23	0.0001
Vitamin D	r	-0.166*	-0.101	0.086	0.124	-0.021
	p	0.03	0.20	0.28	0.11	0.79
Aluminium	r	-0.090	-0.039	0.207**	0.209**	-0.045
	p	0.25	0.63	0.008	0.007	0.57
Beta2 M	r	0.065	-0.012	0.004	0.003	0.233**
	p	0.41	0.88	0.96	0.97	0.003

Table 3.30. Correlations of bone mineral levels and paraclinical factors

Bone minerals		RBCs	Hb	Hct	Albumin	Ure	Creatinin	GFR
Adjusted calcium	r	- 0.272**	-0. 369**	-0.341**	-0.917**	-0.178*	-0.188*	0.119
	p	0.001	0.001	0.001	0.0001	0.02	0.02	0.13

Phosphorus	r	- 0.047	-0.018	-0.016	0.156*	0.328**	0.175*	-0.074
	p	0.55	0.82	0.84	0.047	0.001	0.03	0.35
Ca x P	r	- 0.185*	- 0.232**	-0.215**	-0.421**	0.124	0.026	0.036
	p	0.02	0.003	0.006	0.0001	0.11	0.74	0.65
PTH	r	0.062	-0.004	-0.016	0.070	0.080	-0.021	-0.054
	p	0.43	0.96	0.84	0.38	0.31	0.79	0.50
Vitamin D	r	-0.088	0.016	-0.020	0.038	-0.153	-0.027	0.129
	p	0.26	0.84	0.80	0.63	0.051	0.73	0.10
Aluminium	r	0.091	0.065	0.075	-0.018	0.097	0.067	-0.017
	p	0.25	0.41	0.34	0.82	0.22	0.40	0.83
Beta 2 M	r	0.030	-0.047	0.023	-0.097	0.168*	-0.096	0.031
	p	0.71	0.56	0.77	0.22	0.03	0.23	0.70

Table 3.31. Correlations among bone mineral levels

Bone minerals		Calcium	Phospho	Ca x P	VitD	PTH	Aluminium	Bêta2 M
Calcium	r	-	-0.094	0.492**	0.012	-0.076	0.047	0.035
	p	-	0.23	0.0001	0.88	0.33	0.55	0.66
Phospho	r	-0.094	-	0.809**	0.105	0.273**	0.094	0.095
	p	0.23	-	0.0001	0.18	0.001	0.23	0.23
Ca x P	r	0.492**	0.809**	-	0.110	0.223**	0.079	0.106
	p	0.0001	0.0001	-	0.16	0.004	0.32	0.18
Vit D	r	0.012	0.105	0.110	-	-0.082	0.106	-0.231**
	p	0.88	0.18	0.16	-	0.30	0.18	0.003
PTH	r	-0.076	0.273**	0.223**	-0.082	-	-0.161*	0.247**
	p	0.33	0.001	0.004	0.30	-	0.04	0.001
Aluminium	r	0.047	0.094	0.079	0.106	-0.161*	-	-0.224**
	p	0.55	0.23	0.32	0.18	0.04	-	0.004

3.3.1.2. Logistic regression analyses of bone mineral disorders.

* Blood calcium

In multivariate logistic regression analysis, with $R = 0.955$; $R^2 = 0.855$. adjusted $R^2 = 0.853$ and $p = 0.0001$, Ca x P product and albumin were statistically correlated with adjusted Calcium ($p = 0.0001$).

Multivariate logistic regression equation

Adjusted blood calcium = $4.807 + 0.034 \times \text{Ca x P product} - 0.078 \times \text{albumin}$.

* Blood phosphorus.

In multivariate logistic regression analysis, with $R = 0.978$, $R^2 = 0.957$, adjusted $R^2 = 0.956$ and $p = 0.0001$, Ca x P product and adjusted calcium were statistically correlated with blood phosphorus.

Multivariate logistic regression equation

Blood phosphorus = $1.762 + 0.431 \times (\text{Ca x P}) - 0.857 \times \text{adjusted Ca}$.

*** Blood PTH.**

In multivariate logistic regression analysis, with $R = 0.321$, $R^2 = 0.103$, adjusted $R^2 = 0.092$ and $p = 0.0001$, only dialysis time was statistically correlated with PTH.

Multivariate logistic regression equation

Blood PTH = $245.795 + 45.409 \times \text{Dialysis time (year)}$

*** Blood Vitamin D.**

Blood vitamin D disorder was significantly correlated with gender with $p = 0.035$. Univariate logistic analysis found that female was 2.17 times more likely to have vitamin D disorder than male ($p = 0.035$. CI 95%: 1.056 – 4.466).

*** Blood aluminium**

There was no correlation found between blood aluminium and studied factors in dialysis patients.

*** Blood Beta 2 microglobulin**

In multivariate logistic regression analysis, with $R = 0.321$, $R^2 = 0.103$, adjusted $R^2 = 0.097$ and $p = 0.0001$. Dialysis time, Vitamin D and Aluminium were statistically correlated with Beta 2M.

Multivariate logistic regression equation:

Beta 2 M = $32000.769 + 429.065 \times \text{Dialysis time} - 190.936 \times \text{VitD} - 389.157 \times \text{Aluminium}$.

3.3.2. Logistic regression analyses of bone density and osteoporosis.

3.3.2.1. Multivariate analysis of bone density and related factors.

Table 3.42. Multivariate analysis of lumbar spine bone density

After multivariate analysis, there were only three factors significantly correlated with lumbar spine bone density in the following order:

+ Gender with OR = 4.572, $p = 0.016 < 0.05$ (female was 4.57 times more likely to have reduced bone density at lumbar spine than male).

+ Blood PTH: with OR = 4.078, $p = 0.03 < 0.05$ (patients having PTH disorder was 4.078 times more likely to have reduced bone density at lumbar spine than those with normal PTH)

+ Age: with OR = 1.045, $p: 0.031 < 0.05$ (The risk of having reduced bone density at lumbar spine increased 1.045 times for every year increase in age)

Table 3.44. Multivariate analysis of femoral neck bone density

After multivariate analysis, there were only two factors significantly correlated with femoral neck bone density:

+ Age: with OR = 1.117, $p: 0.0001 < 0.01$ (The risk of having reduced bone density at femoral neck increased 1.12 times for every year increase in age).

+ Blood PTH: with OR = 1.001, $p: 0.006 < 0.01$ (There was no

clear risk of reduced bone density at femoral neck in patients with PTH disorder since OR # 1)

Table 3.48. Multivariate analysis of total femur bone density

After multivariate analysis, there were only two factors significantly correlated with total femur bone density in the following order:

+ Blood PTH: with OR = 3.683, $p: 0.039 < 0.05$ (patients having PTH disorder was 3.683 times more likely to have reduced total femur bone density than those with normal PTH).

+ Age: with OR = 1.117, $p: 0.0001 < 0.01$ (The risk of having reduced total femur bone density increased 1.12 times for every year increase in age).

3.4.2.2. Multivariate analysis of osteoporosis and related factors.

Table 3.50. Multivariate analysis of osteoporosis

After multivariate analysis, there were only three factors significantly correlated with osteoporosis risk in the following order:

+ Age: with OR = 4.058, $p: 0.021 < 0.05$ (patient aged ≥ 40 had a 4.05 times increase in osteoporosis risk compared to patients aged < 40).

+ Blood PTH: with OR = 2.967, $p: 0.009 < 0.01$ (patients with PTH disorder had a 2.96 times increase in osteoporosis risk compared to patients without it).

+ Gender: with OR = 2.841, $p: 0.009 < 0.01$ (females had a 4.05 times increase in osteoporosis risk compared to males).

3.3.3. Logistic regression analyses of blood vessel calcification

3.4.3.2. Multivariate analysis of blood vessel calcification and related factors

Table 3.53. Multivariate analysis of abdominal aorta calcification.

After multivariate analysis, there were only three factors significantly correlated with abdominal aorta calcification risk in the following order:

+ Dialysis time: with OR = 2.451, $p: 0.031 < 0.05$ (patients on dialysis longer than 6 years had a 2.45 times increase in abdominal aorta calcification risk compared to those with dialysis time lower than 6 years).

+ Age: with OR = 1.047, $p: 0.003 < 0.01$ (The risk of having abdominal aorta calcification increased 1.047 times for every year increase in age).

+ Lumbar spine bone density: with OR = 0.056, $p: 0.005 < 0.01$ (For every unit increase in lumbar spine bone density (g/cm^2), there was a 0.056 times reduced risk of abdominal aorta calcification or for every standard deviation ($0.244\text{g}/\text{cm}^2$) increase in lumbar spine bone density, there was a $\text{OR} = e^{-4.128 \times 0.244} = 0.365$ times reduced risk. Similarly, for every standard deviation ($0.244\text{g}/\text{cm}^2$) decrease in lumbar spine bone density, the risk increased 2.74 times.

Chapter 4

DISCUSSION

4.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION

4.1.1 Gender and age

In our 276 study subjects, male accounted for 58.89% and female accounted for 41.11% of the diseased group while male accounted for 53.98% and female accounted for 46.02% of the control group. The difference was statistically significant between the male/female proportion between the two groups. Male/female ratio was 96/67 (1.43) in the diseased group and 61/52 (1.17) in the control group.

4.2. DISCUSSION ON BONE MINERALS, BONE DENSITY AND BLOOD VESSELS CALCIFICATION

4.2.1. Mean levels of bone minerals

There were statistically significant differences in the bone mineral levels between the diseased group and the control group: calcium, Phosphorus, Ca x P product, PTH, vit D, beta 2 microglobulin ($p < 0.001$) and aluminum ($p < 0.005$). Blood PTH and beta 2 M in the diseased group was 20 times higher than in the control group.

4.2.2. KDIGO classification of bone mineral disorders

Using the classification of KDIGO, bone mineral disorder proportion were as follows: blood calcium disorders - 57.67% (47.85% decrease, 9.82% increase), hyperphosphatemia - 74.23%, Ca x P product disorder - 48.47 %, reduced vitamin D - 69.94% and PTH disorder - 55.22% (normal 44.78%, increased - 34.36%, decrease 20.86%). The number of patients with calcium, phosphorus and PTH levels satisfying KDIGO standards accounted for 4.91% and the number of patients meeting all 4 standards (plus Vit D) was very low, accounting for only 4.29%.

Compared to other authors, our results were similar regarding KDOQI or KDIGO guidelines. Guillaume MA (2015) who retrospectively studied bone mineral disorder on 135 patients with LMCK at 3 dialysis centers in Dakar. Senegal noted a similar pattern of 23% hypocalcemia, 30.8% hyperphosphatemia and 42.6% increase in PTH. The KDIGO standards were met in 63.7% for calcium, 60.9% for phosphorus, 44.7% for PTH, 21.5% for 25 OH D, and there only 17.78% of patients meeting three KDIOGO 2009 standards (calcium, phosphorus, PTH).

The study of Samaké M (2019) at Pont G hospital, Republic of Mali, including 102 patients on intermittent dialysis showed the rate satisfying KDIGO 2009 standards was 57.8% for calcium, 29.4% for phosphorus, 29.4% for PTH. Only 5.9% could meet all four criteria of KDIGO 2009, while 6.9% of patients could meet 2 or 3 standards.

4.2.2. Bone density

Bone density measurement with DXA showed osteoporosis rates at lumbar spine, total femur and femoral neck were 15.34 %, 17.18%, and 19.63%, respectively while the rates of osteopenia at the same sites were 33.13%, 40.49%, and 36.81%, respectively. Based on WHI classification of osteoporosis. i.e. T-Score ≤ 2.5 in at least one of the three measurement sites, 47/163 had osteoporosis (28.83%) while 66 patients (40.49%) had osteopenia.

Ludmila Brunerov in the Czech Republic (2016) studying 59 patients on HDF intermittent dialysis reported osteoporosis rate of 36% and osteopenia rate of 34%.

The study of M Saleem Najar. India (2017) with 151 patients with CKD stage 3 to 5 recorded the highest rate of osteoporosis occurred stage 5 CKD.

Thus, our results on osteoporosis on patients with CKD is quite similar to the results of other authors and lower to several authors. This may be due to the difference in dialysis time, sex ratio, race, and treatment regimes.

4.2.3. Abdominal aorta calcification

In our study, lateral abdominal x-ray was performed on 163 patients with CKD undergoing intermittent dialysis. Radiographic analysis was performed by radiologists and abdominal aortic calcification was classified by Kauppila scale. There were 56 patients (26 males and 30 females), most being in the age group of 40-60 and over 60 years old (34.4%) diagnosed with abdominal aorta calcification.

Peter W.F. Wilson et al. USA (2001) found that abdominal aorta calcification (AAC) was a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. The frequency of AAC in this study was 31% with no gender differences.

Mieke J. Peeters, The Netherlands (2017) studied AAC by lateral abdominal X-ray on 280 CKD patients who had not undergone dialysis found that 50% of patients have moderate or severe AAC with an AAC index of ≥ 4 .

4.3. CORRELATION OF BONE MINERALS WITH CLINICAL AND PARACLINICAL FACTORS

4.3.1. Associated factors with bone mineral disorders

+ *Adjusted blood calcium*

In univariate analysis, adjusted blood calcium was inversely correlated with albumin ($r = -0.917$, $p < 0.001$), hemoglobin ($r = -0.369$, $p < 0.01$), urea ($r = -0.178$, $p < 0.05$), creatinin ($r = -0.188$, $p < 0.05$). Multivariate analysis model with $R = 0.955$; $R^2 = 0.855$; adjusted $R^2 = 0.853$ and $p = 0.0001$, adjusted calcium was significantly correlated with albumin ($p = 0.0001$)

Geoffrey A Block also noted that adjusted calcium was inversely correlated with albumin ($r = -0.10$); urea ($r = -0.11$); creatinin ($r = -0.07$), and positively correlated with age ($r = 0.13$), and dialysis time ($r = 0.09$).

The CORES study of Manuel Naves-Diaz found that adjusted calcium was inversely correlated with age ($r = -0.063$), and positively correlated with dialysis time ($r = 0.131$), and creatinin ($r = 0.128$).

+ Blood phosphorus:

Geoffrey A Block studied 40,538 patients on intermittent dialysis in the US noted that phosphorus was inversely correlated with age ($r = -0.30$), positively correlated with dialysis time ($r = 0.11$), urea ($r = 0.33$), creatinine ($r = 0.36$), and albumin ($r = 0.14$).

Manuel Naves-Diaz performed CORES study on 16,173 patients on intermittent dialysis from 183 dialysis facilities in 6 Latin American countries (Argentina, Brazil, Columbia, Chile, Mexico, and Venezuela), found that phosphorus was inversely correlated with age ($r = -0.223$); positively correlated with dialysis time ($r = 0.081$) and creatinine ($r = 0.377$).

Our study recorded similar results: Blood phosphorus was inversely correlated with age $r = -0.342$, $p < 0.001$; positively correlated with albumin: $r = 0.156$, $p < 0.05$; urea: $r = 0.328$, $p < 0.01$; creatinine: $r = 0.175$, $p < 0.05$; calcium x phosphorus product: $r = 0.809$, $p < 0.001$ and blood PTH: 0.273 , $p < 0.01$.

Multivariate regression model with $R = 0.978$, $R^2 = 0.957$, adjusted $R^2 = 0.956$ and the significance level $p = 0.0001$. Phosphorus was correlated with adjusted calcium and calcium x phosphorus product.

+ Blood PTH.

In the study of Manuel Naves-Diaz on patients on dialysis, blood PTH was positively correlated with dialysis time ($r = 0.207$); creatinine ($r = 0.160$); and inversely correlated with age ($r = -0.1114$) [80].

In 2019, Adrian R Levy et al studied 165 secondary hyperparathyroidism patients on dialysis at 42 US Red Cross facilities noted that PTH was correlated to phosphorus concentration ($p < 0.001$), but not to calcium ($p = 0.06$), hemoglobin ($p = 0.3$), and albumin ($p = 0.05$).

Samaké M et al with 102 patients at Pont G. Bamako recorded that PTH was correlated to dialysis time ($p = 0.002$), phosphorus ($p = 0.001$), sex ($p = 0.01$).

Our study recorded similar results: PTH was correlated positively with dialysis time ($r = 0.336$, $p < 0.001$); beta 2 M ($r = 0.247$, $p = 0.001$); inversely correlated with aluminum ($r = -0.161$, $p < 0.05$). Multivariate logistic regression model with $R = 0.321$, $R^2 = 0.13$, adjusted $R^2 = 0.092$ and significance level $p = 0.0001$ showed that blood PTH was only significantly correlated ($p = 0.004$) with dialysis time.

+ Vitamin D.

Patricia Joao Matias studied 25 OH D3 on 223 patients on dialysis in Portugal and noted that 25 OH D3 was inversely correlated with

age ($r = -0.31$, $p < 0.001$); with CRP ($r = -0.25$, $p < 0.001$) and with vascular calcification ($r = -0.26$, $p < 0.001$; dialysis time ($r = -0.14$, $p = 0.04$); positively correlated with albumin ($r = 0.23$, $p = 0.001$) and $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0.25$, $p < 0.001$). In multivariate regression analysis, 25 OH D_3 was associated with diabetes ($p < 0.001$), hypoalbuminemia ($p = 0.003$), an increase in blood BNP ($p = 0.005$), and a high vascular calcification index (≥ 3) ($p = 0.002$).

We found that Vitamin D was inversely correlated with age: $r = -0.166$, $p < 0.05$; beta 2 microglobulin: $r = -0.231$; $p < 0.01$. The univariate logistic regression analysis showed that female patients had 2.17 times higher risk of Vit D disorder than male patients ($p = 0.035$, 95% CI: 1.056 - 4.466). Thus, the correlation between vit D and age was similar to other studies. The correlation between vitamin D and beta 2 microglobulin was not found in other studies.

+ Blood aluminium

In the study of Ching-Wei Hsu (2016) from Taiwan, 901 patients on dialysis were followed for 1 year. serum aluminium was measured and classified into four groups (quartile): first quartile ($6\text{ }\mu\text{g / l}$), second quartile ($6\text{--}9\text{ }\mu\text{g / l}$), third quartile ($9\text{--}13\text{ }\mu\text{g / L}$) and fourth quartile ($> 13\text{ }\mu\text{g / l}$). Cox regression models were used to determine the significance of factors in predicting mortality. There were only 9.3% of patients with aluminum concentrations $> 20\text{ }\mu\text{g/l}$. At the end of the follow-up, 54 patients (6%) died and the main cause of death was cardiovascular diseases. The Kaplan-Meier analysis showed that patients in the fourth quartile had a higher mortality rate than patients in the first quartile (log rank test. $\chi^2 = 13.47$, $p = 0.004$). Using the first quartile as reference, Cox multivariate regression analysis indicated that the patient in the third quartile ($\text{HR} = 1.31$, 95% CI = $1.12\text{--}1.53$, $p = 0.038$) and the fourth quartile ($\text{HR} = 3.19$, $\text{HR } 95\% = 1.08\text{--}8.62$, $p = 0.048$) had an increased risk of death from all causes.

Guillaume MA et al (2018) studied 315 patients from 7 dialysis centers in Senegal in 7 years (6/2010 - 7/2017) having dialysis time of at least 6 months. mean 47.78 ± 13.89 months (6-202 months). They found that 7 patients (3.5%) had received treatment for aluminium toxicity in the history of the disease (before the study). 29 patients (9.2%) received blood aluminium measurement with 52% having aluminum level $< 20\text{ }\mu\text{g/L}$. The study results did not report any aluminium correlations [45].

In our study, blood aluminium was positively correlated with diastolic blood pressure ($r = 0.207$, $p < 0.01$) and systolic blood pressure ($r = 0.209$, $p < 0.01$). In addition, we did not find any correlations between blood aluminium and other research variables. More extensive research on this issue especially with larger sample size was required.

+ **Beta 2 microglobulin**

Asim Mumtaz (2010) studied Beta 2 M on 50 patients on dialysis reported a 46-fold increase in beta 2 M compared to the control group. Beta 2 M was correlated with age and inversely correlated with blood albumin.

The research by Nguyen Huu Dung (2013) with 326 patients on dialysis and 48 healthy controls showed that: 100% of patients had increased β 2M. There was a positive correlation between β 2M and dialysis time ($r = 0.64$, $p < 0.01$); CRP ($r = 0.51$, $p < 0.01$). The group of patients with low blood albumin had β 2M significantly higher than the group with normal albumin with $p < 0.05$.

Our results showed that β 2 M blood was positively correlated with dialysis time ($r = 0.233$, $p < 0.01$), urea ($r = 0.168$, $p < 0.05$); and inversely correlated with blood aluminium ($r = -0.224$, $p < 0.01$). When using multivariate regression. with $R = 0.321$, $R^2 = 0.103$, adjusted $R^2 = 0.097$ and the significance level $p = 0.0001$, Multivariate regression equation:

Beta 2 microglobulin = $32000.769 + 429.065 \times \text{dialysis time} - 190.936 \times \text{Vitamin D} - 389.157 \times \text{aluminium}$.

4.3.2. Associated factors with bone density and osteoporosis.

- Bone density

Our study showed that bone density was inversely correlated with age in all 3 sites – lumbar spine ($r = -0.225$, $p < 0.01$), total femur ($r = -0.288$, $p < 0.001$), femoral neck ($r = -0.352$, $p < 0.001$); with urea at the total femur site ($r = -0.206$, $p < 0.01$), femoral neck ($r = -0.194$, $p < 0.05$); with PTH in all 3 sites – lumbar spine ($r = -0.266$, $p < 0.01$), total femur ($r = -0.219$, $p < 0.01$), femoral neck ($r = -0.168$, $p < 0.05$); with β 2 M at lumbar spine ($r = -0.269$, $p < 0.01$). The bone density was positively correlated with glomerular filtration rate at lumbar spine ($r = 0.200$, $p < 0.05$), femoral neck ($r = 0.179$, $p < 0.05$); with Vit D at lumbar spine ($r = 0.218$, $p < 0.01$) and total femur ($r = 0.179$, $p < 0.05$). Multivariate regression analysis showed the correlated factors at lumbar spine site were age (OR = 1.117, $p < 0.01$), PTH (OR = 1.001, $p < 0.01$); at total femur site were gender (OR = 4.572, $p < 0.05$), PTH (OR = 4.078, $p < 0.05$), and age (OR = 1.045, $p < 0.05$); at total femur site were PTH (OR = 3.683, $p < 0.05$), and age (OR = 1.117, $p < 0.01$).

Fawzi Hamed Saafan (2014) study in Egypt consisted of 100 patients on dialysis and 20 controls. noted that there was an inverse correlation between bone density and PTH ($r = -0.35$, $p < 0.005$), phosphorus ($r = -0.20$, $p = 0.01$), age ($r = -0.26$, $p < 0.008$), weight ($r = -0.24$, $p < 0.01$), BMI ($r = -0.21$, $p = 0.03$) and dialysis time ($r = -0.21$, $p = 0.03$) and a positive correlation between bone density with calcium ($r = 0.20$, $p < 0.04$), height ($r = 0.31$, $p < 0.005$) and sex ($r = 0.47$, $p < 0.005$).

Osteoporosis.

M Salem Najar (2017) studied osteoporosis on 151 CKD patients stage 3-5 in India noted that osteoporosis was found in 31 patients (31.6%) at femoral neck, 43 patients (28.5%) at lumbar spine; The rates of

osteoporosis and osteopenia were highest in CKD stage 5. Bone density was positively correlated with BMI ($p = 0.014$).

Our results showed that osteoporosis in all 3 sites was related to sex ($p < 0.05$) and age group ($p < 0.01$). Osteoporosis was associated with PTH, phosphorus and aluminium disorders at femoral neck ($p < 0.05$) with PTH at lumbar spine ($p < 0.05$) with PTH calcium at total femur ($p < 0.05$). Multiple regression analysis showed 3 related factors: age (OR = 4.058, $p < 0.05$), PTH (OR = 2.967, $p < 0.01$), female (OR = 2.841, $p < 0.01$).

4.3.3. Associated factors of vascular calcification.

In our study, AAC was significantly correlated to sex, age group, blood pressure and dialysis time ($p < 0.05$). Multivariate regression analysis with 9 above-mentioned variables showed that there were only 3 factors associated with a significant increase risk of AAC dialysis time with OR = 2.451, $p: 0.031 < 0.05$ (patients on dialysis longer than 6 years had a 2.45-fold increase in the risk of AAC compared to patients with a dialysis time shorter than 6 years), age with OR = 1.047, $p: 0.003 < 0.01$ (For an increase of 1 year, there was increased risk of 1.047 times). Lumbar spine bone density OR = 0.056, $p = 0.005 < 0.01$ (For every unit increase in lumbar spine bone density (g/cm^2), there was a 0.056 times reduced risk of abdominal aorta calcification or for every standard deviation ($0.244\text{g}/\text{cm}^2$) increase in lumbar spine bone density, there was a OR = $e^{-4.128 \times 0.244} = 0.365$ times reduced risk. Similarly, for every standard deviation ($0.244\text{g}/\text{cm}^2$) decrease in lumbar spine bone density, the risk increased 2.74 times).

Nigel D Toussaint (2011) performed lateral abdominal X-ray on 132 patients on dialysis found that 94.4% of patients had AAC with mean AAC score of 11.0 ± 6.4 (median 12). Univariate logistic regression analysis demonstrated that AAC was significantly correlated to age ($p = 0.002$). The independent predictors for AAC presence and severity included in the final model were age (OR 1.042 / year (OR 1.042 / year). 1.004, 1.082), $p = 0.03$), dialysis time (OR 1.012 / year (1.001, 1.023), $p = 0.04$). and presence of cardiovascular diseases (OR 3.237 (1.347, 7.801), $p = 0.009$).

4.4. STUDY LIMITATIONS

Our research had the following limitations:

- Limited sample size due to convenient sampling method used at a single hemodialysis institution.
- Using a case-control study design, tests for bone minerals, osteoporosis was performed on both groups. However, due to limited research funding, there was Xray for abdominal aortic calcification in the control group and ultrasound for heart valve calcification in diseased group as recommended by KDIGO could not be performed. On the other hand, there were results related to treatment for bone mineral disorders and osteoporosis.

Further research is needed in the future.

CONCLUSIONS

Through the study of bone mineral, bone density, vascular calcification following KDIGO 2017 guidelines, we had the following conclusions:

1. Bone mineral disorders, bone density, vascular calcification using KDIGO 2017 classification in patients on dialysis

1.1. Bone mineral disorders.

- The levels of bone minerals including calcium, phosphorus, PTH, vitamin D, beta 2 microglobulin, and aluminum in dialysis patients were statistically significant different from those of the control group.

- According to KDIGO classification, bone mineral disorders proportions were as follows: calcium (47.85% decrease and 9.82% increase); phosphorus (74.23% increase); calcium x phosphorus product (48.47% increase); PTH (34.36% increase and 20.86% decrease). 97.55% satisfied the standard for aluminum; 69.94% unsatisfied the standard for vitamin D.

- Only 4.91% of patients met 3 standards and 4.29% met 4 standards for bone minerals as recommended by KDIGO.

1.2. Bone density, osteoporosis.

- In patients on intermittent dialysis, there were 28.83% of patients having osteoporosis and 40.49% patients having osteopenia using WHO criteria.

- The rate of osteoporosis at the lumbar spine, the total femur and femoral neck were 15.34%, 17.18%, 19.63%, respectively.

- The rate of osteopenia at the lumbar spine, the femoral neck and total femur were 33.13%, 36.81%, 40.49%, respectively.

1.3. Abdominal aorta calcification

- In patients on intermittent dialysis, 34.36% had calcification of the abdominal aorta.

- Abdominal aorta calcification was significantly correlated to sex ($p < 0.05$) and age group ($p < 0.01$).

2. Correlation of bone mineral disorder with clinical and paraclinical factors in patients on dialysis

2.1. Bone minerals.

- + Blood phosphorus was inversely correlated with age ($p < 0.001$); positively correlated with albumin, creatinine ($p < 0.05$), with urea, PTH ($p < 0.01$).

Blood phosphorus = $1.762 + 0.431 \times \text{Ca} \times \text{P product} - 0.857 \times \text{adjusted calcium}$.

- + Adjusted blood calcium was inversely correlated with albumin ($p < 0.001$), with Hb ($p < 0.01$), with urea, creatinine ($p < 0.05$).

Adjusted blood calcium = $4.807 + 0.034 \times \text{Ca} \times \text{P product} - 0.078 \times \text{albumin}$.

+ PTH was positively correlated with dialysis time, $\beta 2$ microglobulin ($p < 0.001$); inversely correlated with aluminium ($p < 0.05$).

Blood PTH = $245.795 + 45.409 \times \text{dialysis time (years)}$

+ Blood Vitamin D was inversely correlated with age ($p < 0.05$), $\beta 2$ microglobulin ($p < 0.01$).

+ Blood $\beta 2$ microglobulin was positively correlated with dialysis time ($p < 0.01$), urea ($p < 0.05$); inversely correlated with aluminium ($p < 0.01$).

Blood $\beta 2$ microglobulin = $32000.769 + 429.065 \times \text{dialysis time} - 190.936 \times \text{Vit D} - 389.157 \times \text{Aluminium}$.

2.2. Bone density, osteoporosis.

+ Multivariate regression analysis of the risk of reduced bone density at femoral neck showed 2 correlated factors: age (OR = 1.117, $p < 0.01$) and PTH (OR = 1.001, $p < 0.01$); at lumbar spine, there were 3 factors: gender (OR = 4.572, $p < 0.05$), PTH (OR = 4.078, $p < 0.05$) and age (OR = 1.045, $p < 0.05$); at total femur site, there were 2 factors: PTH (OR = 3.683, $p < 0.05$), and age (OR = 1.117, $p < 0.01$).

+ Multivariate regression analysis of the osteoporosis risk showed 3 factors: age (OR = 4.058, $p < 0.05$), PTH (OR = 2.967, $p < 0.01$) and female (OR = 2.841, $p < 0.01$).

2.3. Abdominal aorta calcification.

Factors significantly increased the risk of vascular calcification included dialysis time (> 6 years: OR = 2.451, $p < 0.05$), age (OR = 1.047, $p < 0.01$) and lumbar spine bone density (OR = 0.056, $p < 0.01$).

SUGGESTIONS

Through research results in a single unit hemodialysis, we proposed the following suggestions:

1. The rate of intermittent dialysis patients with bone minerals satisfying the proposed standards was still very low and the rates of osteoporosis, osteopenia, and abdominal aorta calcification were relatively high. In clinical practice, dialysis physicians should follow KDIGO 2017 updated guidelines on bone minerals and bone mineral disorders in CKD to periodically monitor, diagnose and treat appropriately.

2. It is necessary to conduct research in a more extensive and comprehensive manner on new and less-explored fields including aluminum disorder, $\beta 2$ microglobulin disorder, abdominal aorta calcification ... in hemodialysis patients.

LIST OF RELATED PUBLICATIONS

1. Nguyễn Thanh Minh. Võ Tam “*Nghiên cứu rối loạn khoáng xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ*” Tạp chí Y Dược – Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 9. số 6+7 – tháng 12/2019. trang 147-152.
2. Nguyễn Thanh Minh. Võ Tam “*Nghiên cứu mật độ xương và canxi hóa mạch máu trên bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ*” Tạp chí Y Dược – Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 9. số 6+7 – tháng 12/2019. trang 153-158.
3. Nguyễn Thanh Minh. Võ Tam “*Nghiên cứu tương quan giữa khoáng xương và các yếu tố lâm sàng. cận lâm sàng ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ*” Tạp chí Y Dược – Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 10. số 4 – tháng 8/2020. trang 57-62.
4. Nguyễn Thanh Minh. Võ Tam “*Nghiên cứu tương quan giữa mật độ xương và các yếu tố lâm sàng. cận lâm sàng ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ*” Tạp chí Y Dược – Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 10. số 4 – tháng 8/2020. trang 75-82.