

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**NGUYỄN HOÀNG THANH VÂN**

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ BETA-CROSSLAPS,  
HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP HUYẾT THANH  
Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI**

**Chuyên ngành: NỘI THẬN-TIẾT NIỆU  
Mã số: 62 72 01 46**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2015**

Công trình được hoàn thành tại: Trường Đại học Y Dược Huế

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Võ Tam
2. GS.TS. Phạm Như Thế

Phản biện 1: PGS.TS. Đỗ Gia Tuyền  
Trường Đại học Y Hà Nội

Phản biện 2: PGS.TS. Hà Hoàng Kiệt  
Học viện Quân Y

Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Thị Nhạn  
Trường Đại học Y Dược Huế

Luận án được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế  
họp tại 03 Lê Lợi, TP Huế

Vào lúc 08 giờ 00 ngày tháng năm 2015

Có thể tìm hiểu luận án tại

- Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế
- Thư viện Quốc gia

## MỞ ĐẦU

### 1. Tính cấp thiết

Bệnh thận mạn là bệnh lí suy giảm dần và không hồi phục chức năng của thận do nhiều nguyên nhân khác nhau, ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân và làm tiêu tốn ngân sách y tế của bất kì quốc gia nào. Tại Hoa Kỳ, có khoảng 26 triệu người mắc bệnh thận mạn hoặc có albumin niệu đơn độc; phần lớn là do đái tháo đường, tăng huyết áp và bệnh lí tim mạch. Ngoài ra, chi phí điều trị cho nhóm này tăng đáng kể với 5,8% ngân sách cho y tế năm 2000, lên đến 16% năm 2009. Ở Việt Nam, hiện tại chưa có thống kê một cách đầy đủ, tuy nhiên, số bệnh nhân bệnh lí thận mạn nhập viện hằng năm tăng cao, chủ yếu là bệnh thận mạn giai đoạn cuối với các biến chứng của nó. Tác giả Võ Phụng, Võ Tam và cộng sự khi nghiên cứu tại cộng đồng cho thấy tỉ lệ bệnh thận mạn trong dân là 0,92%.

Ngày nay, cùng với những tiến bộ y học, bệnh nhân bệnh thận mạn được chăm sóc tốt về nhiều phương diện với nhiều phương pháp khác nhau. Tuổi thọ của bệnh nhân ngày càng nâng cao, và kéo theo nó là tỉ lệ các biến chứng như bệnh lí tim mạch, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, loạn dưỡng xương do thận..., đặc biệt khi mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>. Loạn dưỡng xương do thận là một rối loạn chuyển hóa xương, làm biến đổi cấu trúc vi mô của xương với nhiều dạng khác nhau: từ chu chuyển xương cao (viêm xương nang xơ) đến chu chuyển xương thấp (bệnh xương bất sản, nhuyễn xương), hoặc dạng hỗn hợp. Mặc dù sinh thiết xương là tiêu chuẩn để chẩn đoán bệnh, đây là một xét nghiệm xâm nhập và kết quả của nó chỉ phản ánh vi cấu trúc tại một thời điểm nhất định. Vậy có phương pháp nào có thể cải thiện các nhược điểm của sinh thiết xương ở đối tượng bệnh nhân đặc biệt này không?

Trong đề tài này, chúng tôi phối hợp định lượng hai dấu ấn sinh hóa của chu chuyển xương là hormone tuyến cận giáp và beta-crosslaps huyết thanh nhằm khảo sát chu chuyển xương nói chung và quá trình hủy xương nói riêng ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối trong điều kiện chưa thể làm sinh thiết xương.

Hormone tuyến cận giáp là một hormone quan trọng trong quá trình điều chỉnh cân bằng canxi ở người bình thường và đặc biệt ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Ở bệnh nhân bệnh thận mạn, hormone tuyến cận giáp thường được dùng để theo dõi chuyển hóa xương. Nồng độ hormone này có thể tăng, bình thường hoặc giảm kéo theo nó là những rối loạn chuyển hóa xương tương ứng.

Beta-crosslaps là một phân mảnh của collagen loại 1 được tạo ra trong quá trình hủy xương. Chính vì vậy, nồng độ của nó phản ánh gián tiếp chu chuyển xương, được Hội loãng xương quốc tế (IOF) công nhận và sử dụng trên lâm sàng trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi một số bệnh lý cơ xương khớp. Tuy nhiên hiện nay vẫn chưa rõ là mối liên quan giữa beta-crosslaps huyết thanh với bệnh thận mạn và với các dấu ấn chuyển hóa xương khác như thế nào? Quá trình lọc máu chu kỳ ở bệnh nhân thận mạn có ảnh hưởng tới nồng độ beta-crosslaps huyết thanh không?

## **2. Mục tiêu nghiên cứu**

2.1. Đánh giá nồng độ beta- crosslaps và hormone tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và lọc máu chu kỳ.

2.2. Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ beta- crosslaps, nồng độ hormone tuyến cận giáp với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và lọc máu chu kỳ.

## **3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn**

### **3.1. Ý nghĩa khoa học**

Bệnh thận mạn và các rối loạn chuyển hóa xương là hai bệnh lý có liên quan chặt chẽ. Beta- crosslaps và hormone tuyến cận giáp là hai dấu ấn sinh học phản ánh chu chuyển xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Nồng độ hai dấu ấn sinh hóa này biến đổi sớm, trước khi có sự thay đổi cấu trúc của xương. Do đó, xét nghiệm định lượng beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp huyết thanh giúp đánh giá sớm rối loạn chu chuyển xương của bệnh nhân bệnh thận mạn.

### **3.2. Ý nghĩa thực tiễn**

- Xác định nồng độ của các chất này ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ bằng thận nhân tạo.

- Đánh giá mối tương quan của các dấu ấn sinh học này với mức lọc cầu thận, bước đầu phát hiện sớm các rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

## **4. Đóng góp của luận án**

Là luận án đầu tiên nghiên cứu đồng thời hai dấu ấn sinh hóa của chu chuyển xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

Nồng độ beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp tăng cao có ý nghĩa thống kê trong nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối, phản ánh sự gia tăng tình trạng hủy xương trên đối tượng này.

## Chương 1

# TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. TỔNG QUAN VỀ BỆNH THẬN MẠN

#### 1.1.1. Định nghĩa

Bệnh thận mạn là tình trạng tổn thương thận về cấu trúc hoặc chức năng, tồn tại trên 3 tháng, biểu hiện bởi albumin niệu, hoặc các bất thường về hình ảnh học hoặc suy giảm chức năng thận được xác định thông qua mức lọc cầu thận  $< 60$  ml/phút/  $1,73$  m<sup>2</sup>.

#### 1.1.2. Phân độ giai đoạn bệnh thận mạn

Phân độ bệnh thận mạn của Hội thận học Hoa Kỳ công bố năm 2012.

Mức lọc cầu thận được tính theo công thức CKD – EPI 2009.

#### 1.1.3. Điều trị bệnh thận mạn giai đoạn cuối

##### 1.1.3.1. Điều trị bảo tồn

Còn gọi là điều trị nội khoa, được áp dụng đối với các bệnh nhân bệnh thận mạn tất cả các giai đoạn: từ giai đoạn 1 đến 5, giai đoạn có can thiệp với lọc máu chu kì, hoặc lọc màng bụng, hoặc ghép thận.

##### 1.1.3.2. Lọc máu chu kì bằng thận nhân tạo

Áp dụng cho hầu hết bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối không kèm các bệnh lí tim mạch nặng, không có các rối loạn đông chảy máu, bệnh nhân suy thận kèm các rối loạn chức năng não, tăng K<sup>+</sup> máu không đáp ứng với điều trị bảo tồn, toan máu không đáp ứng với điều trị bảo tồn, hệ số thanh thải creatinine máu  $< 15$  ml/phút/ $1,73$ m<sup>2</sup>.

##### 1.1.3.3. Lọc màng bụng: chỉ định trong các trường hợp:

- Bệnh thận mạn kèm suy tim nặng.
- Bệnh nhân trẻ tuổi khỏe mạnh, tự phục vụ được bản thân, nhất là trong độ tuổi lao động, không có các dị dạng bẩm sinh hoặc mắc phải ảnh hưởng đến khoang phúc mạc.

1.1.3.4. Ghép thận: áp dụng với tất cả bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đã lọc máu hoặc sắp lọc máu, với điều kiện bệnh nhân tự nguyện ghép thận và không có chống chỉ định.

### 1.2. LOẠN DƯỠNG XƯƠNG DO THẬN

#### 1.2.1. Định nghĩa loạn dưỡng xương do thận

Loạn dưỡng xương do thận là biến đổi cấu trúc tại mô xương xuất hiện khi bị bệnh thận mạn, do thận không còn vai trò điều hòa canxi-phospho trong máu. Đây là bệnh phổ biến, chiếm tỉ lệ 90-100% bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

### **1.2.2. Phân loại loạn dưỡng xương do thận**

- Nhóm chu chuyển xương cao hoặc bình thường
- Nhóm chu chuyển xương thấp
- Rối loạn chu chuyển xương từ thấp đến cao

### **1.2.4. Chẩn đoán loạn dưỡng xương do thận**

#### **1.2.4.1. Các dấu ấn sinh học chu chuyển xương**

Có 2 loại dấu ấn sinh học chu chuyển xương: sản phẩm phân hủy của collagen (CTX, NTX, pyridinoline...) và không collagen (PTH, phosphatase kiềm, canxi, phospho máu...)

#### **1.2.4.2. Các xét nghiệm hình ảnh học**

X- Quang xương, đo mật độ xương...

**1.2.4.3. Sinh thiết xương:** tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nhưng nó vẫn chỉ cho thấy hình ảnh tổn thương xương vào một thời điểm nhất định, không thể phản ánh quá trình kéo dài của chu chuyển xương, giá thành xét nghiệm rất cao, gây đau cho bệnh nhân và là một xét nghiệm xâm nhập nên không thể chỉ định một cách thường qui.

### **1.3. HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP- CƯỜNG TUYẾN CẬN GIÁP THỨ PHÁT DO BỆNH THẬN MẠN**

**1.3.1. Hormone tuyến cận giáp:** là phân tử gồm 84 axit amin đóng vai trò trong điều hòa chuyển hóa canxi. Nó được tiết ra bởi các tế bào trưởng thành của các tuyến cận giáp do sự giảm canxi máu và tăng phospho máu. Nồng độ PTH ở người bình thường khoảng 10-65 pg/ml. PTH hoạt động chủ yếu ở xương và thận.

### **1.3.2. Cường tuyến cận giáp thứ phát do bệnh thận mạn**

Cường tuyến cận giáp thứ phát là một rối loạn thường gặp của bệnh thận mạn, là hậu quả của sự hạ canxi máu, tăng phospho máu và giảm tổng hợp vitamin D tại thận do giảm nồng độ calcitriol huyết thanh.

### **1.4. DẤU ẤN SINH HÓA HỦY XƯƠNG BETA-CROSSLAPS**

Beta- crosslaps là một phân mảnh của collagen loại 1 với cấu trúc  $\beta$ -isomerized C telopeptide.

#### **1.4.1. Đối với thận bình thường**

Màng lọc cầu thận có tính thẩm chọn lọc cao. Tính thẩm chọn lọc của màng phụ thuộc vào 2 yếu tố: kích thước của lỗ lọc và diện tích của thành lỗ lọc. Chất có trọng lượng phân tử < 15000 daltons có thể qua màng dễ dàng, chất có trọng lượng phân tử > 80000 daltons không đi qua được màng. Trọng lượng phân tử của beta-crosslaps là 1000-10000 daltons nên nó có thể đi qua màng đáy cầu thận dễ dàng. Hơn nữa, beta-crosslaps được bài xuất chủ yếu qua thận, nên khi chức năng thận còn

bảo tồn, dấu ấn này được bài xuất liên tục trong ngày. Điều này duy trì nồng độ beta-crosslaps huyết thanh ổn định ở người khỏe mạnh.

Khi thận bị suy, số lượng nephron còn hoạt động giảm hơn 50%, cấu trúc của cầu thận bị biến đổi. Chức năng bài tiết nước tiểu giảm, giảm thể tích nước tiểu sẽ kéo theo nồng độ beta-crosslaps giảm bài tiết, gây tăng beta-crosslaps huyết thanh. Một yếu tố nữa gây tăng cao nồng độ beta-crosslaps huyết thanh ở nhóm bệnh thận mạn là cường cận giáp thứ phát. Sự rối loạn canxi-phospho máu, với chủ yếu hạ canxi và tăng phospho, kích thích tuyến cận giáp tăng tiết PTH kéo dài. Điều này làm mất cân bằng chu chuyển xương với tăng hủy xương, tăng các sản phẩm của quá trình hủy xương, trong đó có beta-crosslaps. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu tìm thấy mối tương quan rất có ý nghĩa giữa nồng độ beta-crosslaps và PTH.

#### **1.4.2. Đối với màng lọc của thận nhân tạo**

Ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối có lọc máu chu kỳ, nồng độ creatinine máu cũng như các chất sinh ra do quá trình thoái hóa các mô bị ảnh hưởng chủ yếu bởi quá trình lọc máu. Hiện nay, tùy thuộc tình trạng bệnh nhân và máy lọc, có nhiều kỹ thuật lọc máu khác nhau: thẩm phân máu, siêu lọc, hoặc xem kẽ thẩm phân máu và siêu lọc...

Đối với thẩm phân máu, các phân tử có trọng lượng phân tử < 500 Daltons sẽ đi qua tự do và các phân tử có trọng lượng > 2000 daltons thì ngược lại. Những yếu tố này, cùng với chu kỳ bài tiết của beta-crosslaps cao nhất vào buổi sáng và giảm dần đến trưa chiều, làm cho nồng độ beta-crosslaps huyết tương ở nhóm LMCK cao hơn so với nhóm ĐTBK khi lấy cùng thời điểm, đối tượng chọn bệnh tương đương và lấy mẫu máu trước khi lọc. Trong khi đó, kỹ thuật siêu lọc với màng lọc thẩm nước cao- 20-50 lít mỗi giờ- cho phép kéo các chất có trọng lượng phân tử trung bình và cao ra khỏi cơ thể, nên nồng độ của nó sau lọc sẽ thấp hơn so với trước lọc. Nghiên cứu của Alvarez và cộng sự là một ví dụ. Alvarez sử dụng kỹ thuật siêu lọc với màng lọc cellulose triacetate, kết quả cho thấy sau khi lọc máu có sự giảm nồng độ beta- crosslaps khoảng 30% so với trước lọc máu. Nghiên cứu cũng phát hiện trọng lượng phân tử của beta- crosslaps nằm trong khoảng 1000-10000 daltons.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành từ tháng 01/2009 đến tháng 06/2014. Chúng tôi tiến hành khảo sát 186 người được chia làm 3 nhóm: nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị bảo tồn (61 bệnh nhân), nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kì (66 bệnh nhân) và nhóm chứng (59 người).

##### *2.1.1.1. Phương pháp chọn mẫu*

Phương pháp chọn mẫu là chọn mẫu thuận tiện. Nghiên cứu được thực hiện trên các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối với mức lọc cầu thận < 15 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> đang điều trị

##### *2.1.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn*

- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối với mức lọc cầu thận < 15 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>.
- Nguyên nhân bệnh thận mạn: viêm cầu thận mạn và viêm thận bể thận mạn
- Chưa được điều trị bằng các phương pháp thay thế thận suy: lọc máu chu kì, hoặc lọc màng bụng, hoặc ghép thận.
- Không sử dụng bất kì chế phẩm thuốc có ảnh hưởng đến chu chuyển xương: canxi, vitamin D, các thuốc điều trị loãng xương (bisphosphonate, raloxifene...) corticoid, insulin ít nhất trong vòng 1 tháng trước khi chọn bệnh làm xét nghiệm.
- Tiền sử không có các bệnh lí ảnh hưởng chu chuyển xương như bệnh lí xương khớp, bệnh lí gan mật, cường tuyến cận giáp, bệnh lí ống tiêu hóa, bất động kéo dài, bệnh hệ thống, thiếu máu không do bệnh thận hoặc các bệnh máu khác.
- Tuổi trưởng thành  $\geq$  18 tuổi
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

##### *2.1.1.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kì*

- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối với mức lọc cầu thận < 15 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>.
- Nguyên nhân bệnh thận mạn: viêm cầu thận mạn và viêm thận bể thận mạn
- Không sử dụng bất kì chế phẩm thuốc có ảnh hưởng đến chu



chuyển xương: canxi, vitamin D, các thuốc điều trị loãng xương (bisphosphonate, raloxifene...) corticoid, insulin ít nhất trong vòng 1 tháng trước khi chọn bệnh làm xét nghiệm.

- Tiền sử không có các bệnh lý ảnh hưởng chu chuyển xương như bệnh lý xương khớp, bệnh lý gan mật, cường tuyến cận giáp, bệnh lý ống tiêu hóa, bất động kéo dài, bệnh hệ thống, thiếu máu không do bệnh thận hoặc các bệnh máu khác.

- Điều trị thay thế thận suy bằng lọc máu chu kì từ 6 tháng trở lên.
- Chưa từng ghép thận.
- Tuổi trưởng thành  $\geq 18$  tuổi
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### **2.1.1.4. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng**

- Là những người khỏe mạnh đến kiểm tra sức khỏe tại khoa Khám bệnh.

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

- Không hút thuốc lá, không nghiện bia rượu

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

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### **2.1.1.5. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng**

- Bệnh nhân suy thận cấp

- Bệnh nhân có các bệnh lý gan mật, bệnh cơ xương khớp, bệnh nội tiết- chuyển hóa.

- Bệnh nhân sử dụng các chế phẩm ảnh hưởng đến chu chuyển xương trong vòng 1 tháng trở lại đây.

- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối với các bệnh lý gan mật, men gan tăng.

- Ung thư di căn xương.

- Phụ nữ cắt buồng trứng, tử cung, mãn kinh nhân tạo, mắc các bệnh lý tử cung - buồng trứng.

- Đang trong tình trạng viêm hoặc nhiễm trùng.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.2.1. Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng

Bệnh nhân được chia làm 03 nhóm: nhóm chứng, nhóm điều trị bảo tồn và nhóm lọc máu chu kì. Mỗi bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng và ghi đầy đủ dữ liệu vào phiếu điều tra:

- Họ tên, tuổi, giới tính, địa chỉ, số điện thoại liên lạc...

- Các xét nghiệm cận lâm sàng: Ure-creatinine máu, công thức máu, beta-crosslaps huyết tương, PTH, phosphatase kiềm, phospho máu, canxi máu...

### 2.2.2. Các biến số lâm sàng:

- Chỉ số khối cơ thể, tình trạng kinh nguyệt (nữ giới), đo huyết áp

- Thời gian phát hiện bệnh, thời gian lọc máu chu kì

- Phương pháp lọc máu chu kì bằng thận nhân tạo

+ Chuẩn bị bệnh nhân

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

+ Kỹ thuật lọc: phương pháp thẩm phân máu hoạt động theo cơ chế khuếch tán. Dịch lọc với chất đệm là bicarbonate

### 2.2.3. Các biến số cận lâm sàng:

#### 2.2.3.1. Quy định thời điểm lấy máu tĩnh mạch

- Quy định chung: lấy máu trước 9 giờ sáng, bệnh nhân chưa ăn sáng và sau 8 tiếng nhịn đói, không sử dụng các chất ảnh hưởng đến đường huyết trong vòng ít nhất 8 tiếng.

- Riêng nhóm LMCK: lấy máu trước mỗi phiên lọc máu và tất cả bệnh nhân đều lấy máu vào phiên lọc đầu tiên của buổi sáng.

#### 2.2.3.2. Chẩn đoán xác định bệnh thận mạn

- Định lượng ure máu, creatinine máu tại khoa Hóa Sinh bệnh viện trung ương Huế.

- Xác định hệ số thanh thải creatinine nội sinh (mức lọc cầu thận) bằng công thức CKD-EPI

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

Nếu là nữ giới : x 1,118

Nếu là người da màu: x 1,159

Trong đó:

sCr: nồng độ creatinine máu (mg/dl)

k: nữ= 0,7; nam= 0,9

$\alpha$ : nữ= -0,329; nam= -0,411

min: số nhỏ nhất của sCr/k hoặc 1

max: số lớn nhất của sCr/k hoặc 1

Đổi đơn vị của creatinine máu:  $\mu\text{mol/l} \times 0,0113 = \text{mg/dl}$

Tuổi: tính theo năm.

**Bảng 2.2.** Phân độ giai đoạn bệnh thận mạn theo Hội thận học Hoa Kỳ 2012

Giai đoạn	Mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> )	Mô tả
G1	$\geq 90$	Bình thường hoặc cao
G2	60-89	Giảm nhẹ
G3a	45-59	Giảm nhẹ- trung bình
G3b	30-44	Giảm trung bình-nặng
G4	15-29	Giảm nặng
G5	< 15	Suy thận

Bệnh thận mạn giai đoạn cuối khi mức lọc cầu thận < 15 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>

### 2.2.3.3. Phương pháp định lượng beta- crosslaps máu

- Công cụ thực hiện: máy Cobas 6000
- Mẫu máu: lấy khoảng 2 ml máu buổi sáng khi bệnh nhân đang nhịn đói, huyết thanh có heparin/ EDTA/ sodium citrate...
- Nguyên lý: nguyên lý miễn dịch điện hóa phát quang theo nguyên tắc Sandwich. Tổng quá trình đo khoảng 18 phút.

### 2.2.3.4. Phương pháp xét nghiệm PTH máu

- Công cụ thực hiện: máy Cobas 6000
- Mẫu máu: lấy khoảng 2 ml huyết tương (buổi sáng, khi bệnh nhân đang nhịn đói) hòa với heparin/ EDTA, sodium citrate...
- Nguyên lý: nguyên lý miễn dịch điện hóa phát quang theo nguyên tắc Sandwich. Tổng quá trình đo gồm 18 phút.
- Chẩn đoán rối loạn PTH máu:

**Bảng 2.4.** Phân loại các dạng rối loạn nồng độ PTH do thận theo chu chuyển xương

Dạng rối loạn	Nồng độ PTH (pg/mL)	Chu chuyển xương
Thấp	< 150	Thấp
Bình thường	150- 300	Bình thường
Tăng	>300	Cao

**2.2.5.14. Tiêu chuẩn của KDIGO 2012 về nồng độ Ca, P, chỉ số Ca x P và PTH cần đạt của bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối**

- Canxi máu toàn phần hiệu chỉnh: 2,1-2,5 mmol/l
- Phospho máu: 1,13- 1,78 mmol/l
- Chỉ số Ca x P: < 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>
- PTH : 150-300 pg/ml

### **Chương 3**

### **KẾT QUẢ**

Qua nghiên cứu 186 người gồm 59 nhóm chứng, 61 bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và 66 bệnh thận lọc máu chu kì, chúng tôi đã thu được các kết quả sau đây:

#### **3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Tuổi trung bình của nhóm ĐTBТ là 54,74 ± 18,60; nhóm LMCK là 48,94 ± 14,45. Tỷ lệ nữ/nam=60/67. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới, tuổi, BMI giữa các nhóm nghiên cứu (p>0,05). Thời gian phát hiện bệnh trung bình của nhóm ĐTBТ là 9,67±32,68 tháng; nhóm LMCK là 9,41±17,94 tháng, đa số bệnh nhân được phát hiện lần đầu. Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm ĐTBТ là 100% và nhóm LMCK là 84,85%.

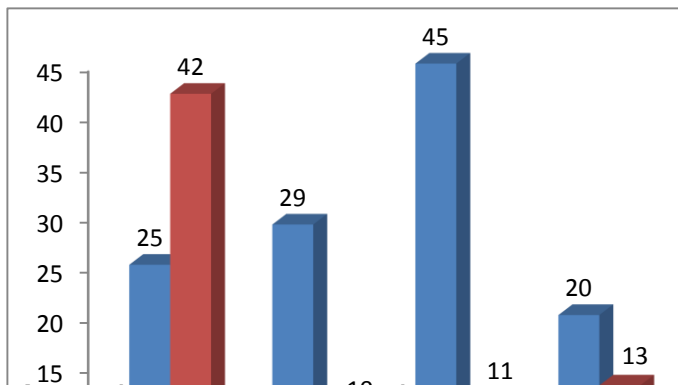
#### **3.2. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

##### **3.2.1. Đặc điểm về xét nghiệm sinh hóa**

Sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê về nồng độ canxi máu toàn phần hiệu chỉnh, phospho máu và chỉ số Ca x P giữa nhóm ĐTBТ và nhóm LMCK (p<0,001). Nhóm ĐTBТ có albumin máu trung bình 34,41±6,08 g/l, sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm LMCK (p<0,001).

### 3.2.2. Tỷ lệ rối loạn canxi-phospho máu

Trong nhóm ĐTBТ đa số là giảm canxi máu hiệu chỉnh (50,82%), nhóm LMCK đa số là canxi máu hiệu chỉnh bình thường (63,64%). Ngược lại, tăng phospho máu chủ yếu gặp ở nhóm ĐTBТ (50,82%) và nhóm LMCK (81,82%). Đối với chỉ số Ca x P: nhóm ĐTBТ đa số là bình thường (73,77%), nhóm LMCK đa số là tăng (83,33%).



**Biểu đồ 3.1.** Số lượng bệnh nhân đạt nồng độ Ca, P, Ca x P và PTH theo tiêu chuẩn KDIGO 2012

**Nhận xét:** có 03 trường hợp ở nhóm ĐTBТ và 02 trường hợp ở nhóm LMCK đạt tất cả các tiêu chuẩn về canxi máu, phospho máu, chỉ số Ca x P và nồng độ PTH.

### 3.2.3. Hoạt độ phosphatase kiềm

**Bảng 3.12.** Hoạt độ phosphatase kiềm

ALP (U/L)	Nhóm chứng <sup>1</sup>		Nhóm ĐTBТ <sup>2</sup>		Nhóm LMCK <sup>3</sup>	
	Nữ <sup>a</sup>	Nam <sup>b</sup>	Nữ <sup>c</sup>	Nam <sup>d</sup>	Nữ <sup>e</sup>	Nam <sup>f</sup>
TB ± ĐLC	70,76 ± 19,57		82,95 ± 44,43		105,58 ± 55,08	
Trung vị	66		73		92	
	67,69 ± 18,98	73,18 ± 19,97	94,57 ± 61,92	75,41 ± 26,31	116,78 ± 65,75	92,13 ± 35,22
p	p <sup>a&amp;b</sup> > 0,05		p <sup>c&amp;d</sup> > 0,05		p <sup>e&amp;f</sup> > 0,05	
	p <sup>1&amp;2&amp;3</sup> < 0,001; p <sup>2&amp;3</sup> < 0,05					

**Nhận xét:** Có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần giữa 03 nhóm nghiên cứu và giữa 02 nhóm bệnh ( $p < 0,001$  và  $p < 0,05$ ).

### 3.3. NỒNG ĐỘ BETA-CROSSLAPS HUYẾT THANH VÀ HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI

#### 3.3.1. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hormone tuyến cận giáp

**Bảng 3.14.** Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hormone tuyến cận giáp

		Nhóm chứng <sup>1</sup>	Nhóm ĐTB <sup>2</sup>	Nhóm LMCK <sup>3</sup>
Beta-crosslaps (ng/ml)	Trung bình ± ĐLC	0,483 ± 0,259	2,010 ± 0,919	2,589 ± 1,58
	nhỏ nhất	0,105	0,339	0,451
	lớn nhất	1,25	4,15	5,85
	p	$p^{1&2&3} < 0,001$ ; $p^{2&3} < 0,05$		
PTH (pg/ml)	Trung bình ± ĐLC	23,09 ± 9,58	228,05 ± 172,55	324,64 ± 287,23
	nhỏ nhất	6,59	4,01	14,12
	lớn nhất	52,53	765,7	1344
	p	$p^{1&2&3} < 0,001$ ; $p^{2&3} < 0,05$		

**Nhận xét:** Nồng độ beta-crosslaps và PTH tăng cao nhất ở nhóm LMCK, lần lượt là 2,589 ± 1,58 ng/ml và 324,64 ± 287,23 pg/ml.

#### 3.3.2. Phân lớp nồng độ hormone tuyến cận giáp

**Bảng 3.18.** Nồng độ hormone tuyến cận giáp

		Nhóm chứng <sup>1</sup>	Nhóm ĐTB <sup>2</sup>	Nhóm LMCK <sup>3</sup>	
PTH (pg/ml)	< 100	TB ± ĐLC	23,09 ± 9,58	51,07±37	57,31±27,85
		n (%)	59 (100)	11 (18,03)	17 (25,76)
		p	$p^{1&2&3} < 0,001$ ; $p^{2&3} > 0,05$		
	100-<150	TB ± ĐLC		122,26 ± 16,63	116,78±14,78
		n (%)		14 (22,95)	08 (12,12)
		p	$p^{2&3} > 0,05$		
	150-300	TB ± ĐLC		211,7 ± 40,50	223,49 ± 50,37
		n (%)		20 (32,79)	13 (19,70)
		p	$p^{2&3} > 0,05$		
	> 300	TB ± ĐLC		462,72±152,82	593,3±246,67
		n (%)		16 (26,23)	28 (42,42)
		p	$p^{2&3} > 0,05$		

**Nhận xét:** Nhóm chứng: 100% người trong nhóm chứng có nồng độ PTH < 100pg/ml. Nồng độ PTH ở nhóm ĐTBТ và nhóm LMCK chủ yếu là  $\geq 100$  pg/ml chiếm 81,97% và 74,24%. Tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ PTH 150-300pg/ml của nhóm ĐTBТ là 32,79% và nhóm LMCK là 19,70%. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PTH > 300pg/ml của nhóm ĐTBТ là 26,23% và nhóm LMCK là 42,42%.

### 3.3.3. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh theo phân lớp hormone tuyến cận giáp

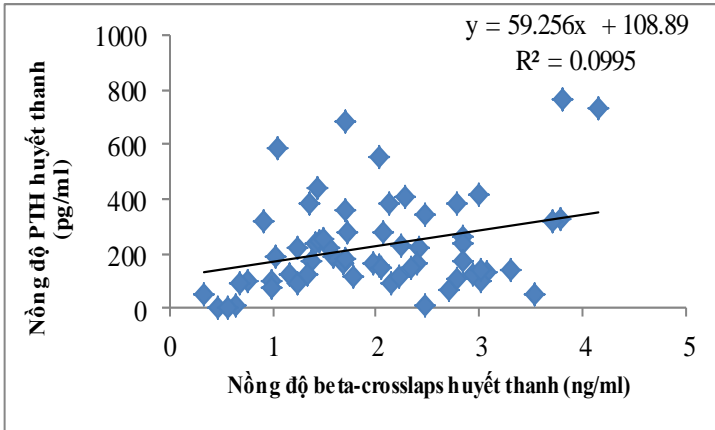
**Bảng 3.19.** Nồng độ beta-crosslaps huyết tương theo phân lớp nồng độ hormone tuyến cận giáp

$\beta$ -CTx (ng/ml)		Nhóm chứng <sup>1</sup>	Nhóm ĐTBТ <sup>2</sup>	Nhóm LMCK <sup>3</sup>	Chung	
PTH (pg/ml)	< 100	TB $\pm$ ĐLC	0,483 $\pm$ 0,26	1,437 $\pm$ 1,09	1,293 $\pm$ 0,83	0,762 $\pm$ 0,69
		Trung vị	0,422	0,99	1,14	0,511
		n (%)	59 (100)	11 (18)	17 (25,8)	87 (46,8)
		p	<b>&lt; 0,001</b>			
	100- <150	TB $\pm$ ĐLC		2,197 $\pm$ 0,87	2,550 $\pm$ 1,74	2,325 $\pm$ 1,23
		Trung vị		2,28	1,895	2,13
		n (%)		14 (23)	08 (12,1)	22 (11,8)
		p	<b>&gt; 0,05</b>			
	150-300	TB $\pm$ ĐLC		1,892 $\pm$ 0,55	2,052 $\pm$ 1,25	1,955 $\pm$ 0,88
		Trung vị		1,72	1,66	1,70
		n (%)		20 (32,80)	13 (19,70)	33 (17,70)
		p	<b>&gt; 0,05</b>			
	> 300	TB $\pm$ ĐLC		2,392 $\pm$ 1,05	3,638 $\pm$ 1,34	3,185 $\pm$ 1,37
		Trung vị		2,20	3,195	3,095
		n (%)		16 (26,20)	28 (42,40)	44 (23,70)
		p <sup>1&amp;2&amp;3</sup>	<b>&lt; 0,05</b>			
p			<b>&lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	

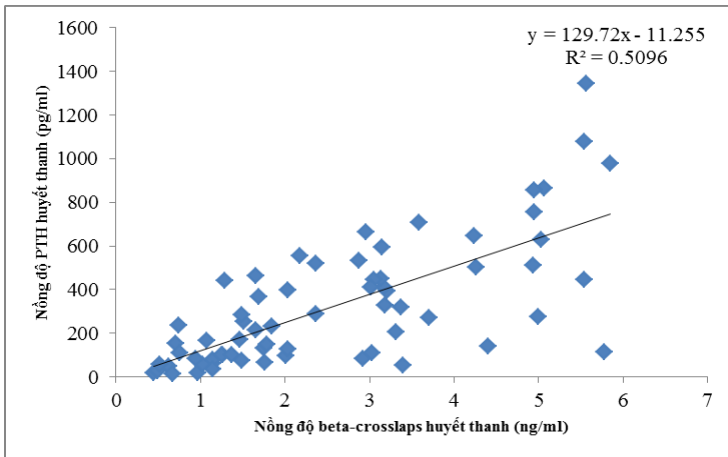
**Nhận xét:** Khi nồng độ PTH < 100 pg/ml và PTH > 300 pg/ml: nồng độ beta-crosslaps giữa các nhóm nghiên cứu có sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$  và  $p < 0,05$ ). Khi nồng độ PTH từ 100-300 pg/ml: nồng độ beta-crosslaps giữa các nhóm nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Nồng độ trung bình của beta-crosslaps cao nhất khi PTH > 300pg/ml, ở nhóm LMCK, 3,638 $\pm$ 1,34 ng/ml.

### 3.4. TƯƠNG QUAN GIỮA BETA-CROSSLAPS VÀ HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP VỚI CÁC YẾU TỐ Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI

#### 3.4.1. Tương quan giữa beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối



**Biểu đồ 3.3.** Tương quan giữa nồng độ PTH và beta-crosslaps ở bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTB



**Biểu đồ 3.7.** Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps và PTH huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK



### **3.4.2. Tương quan giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp, beta-crosslaps và một số yếu tố**

*3.4.2.1. Tương quan giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với một số yếu tố ở nhóm ĐTBT*

Phương trình hồi qui đa biến:

Nồng độ hormone tuyến cận giáp = 1772,30 - 191,80 x Giới - 371,20 x P máu - 424,9 x Canxi máu + 208,39 x chỉ số Ca x P

*3.4.2.2. Tương quan giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với một số yếu tố ở nhóm LMCK*

Phương trình hồi qui đa biến:

Nồng độ hormone tuyến cận giáp = - 8,68 x Tuổi + 1,30 x hoạt độ phosphatase kiềm

*3.4.2.3. Tương quan giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với một số yếu tố ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ĐTBT và LMCK)*

Phương trình hồi qui đa biến:

Nồng độ hormone tuyến cận giáp = - 151,02 x Giới + 1,30 x Hoạt độ phosphatase kiềm - 42,04 x Mức lọc cầu thận

*3.4.2.4. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm ĐTBT*

Phương trình hồi qui đa biến:

Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh = - 2,59 x nồng độ phospho máu - 3,108 x nồng độ canxi máu + 1,182 x chỉ số Ca x P

*3.4.2.5. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm LMCK*

Phương trình hồi qui đa biến:

Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh = 9,21 - 0,08 x Tuổi + 0,01 x hoạt độ phosphatase kiềm - 1,30 x mức lọc cầu thận

*3.4.2.6. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ĐTBT và LMCK)*

Phương trình hồi qui đa biến:

Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh = 6,22 - 0,02 x Tuổi + 0,008 x Hoạt độ phosphatase kiềm - 1,65 x Nồng độ phospho máu + 0,81 x Chỉ số Ca x P

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. NỒNG ĐỘ BETA-CROSSLAPS VÀ HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI**

##### **4.1.1. Đặc điểm chung**

Tỉ lệ nữ / nam = 60/67 ( $p > 0,05$ ). Kết quả tương tự như tác giả Hoàng Bùi Bảo: nữ/nam = 65/99; kết quả nghiên cứu của Jian-Qing Jiang và cộng sự, nữ/nam = 12/19. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa 03 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Đa số bệnh nhân có độ tuổi  $\geq 40$  và tuổi lớn nhất 92 tuổi. Nguyễn Hữu Nhật (2012): tuổi trung bình là  $52 \pm 18,88$  với tuổi lớn nhất là 85; Đỗ Gia Tuyền và cộng sự (2011): tuổi trung bình là  $37 \pm 8,9$ ; Nguyễn Vĩnh Hưng (2009): tuổi trung bình là 34, tuổi lớn nhất là 50. Thiếu máu là một triệu chứng lâm sàng chiếm tỉ lệ cao nhất, 100% nhóm ĐTBТ và 84,85 % nhóm LMCK, đa số là thiếu máu đẳng sắc. Nồng độ Hb trung bình trong nhóm ĐTBТ là  $7,62 \pm 1,78$ , kết quả này có sự khác biệt có ý nghĩa với nhóm chứng và nhóm LMCK ( $p < 0,001$ ); phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Gia Tuyền là 96,2%, Trần Thanh Bình là 99,1%.

##### **4.1.2. Rối loạn canxi-phospho**

Canxi máu toàn phần hiệu chỉnh giảm chiếm 50,82% và phospho máu tăng chiếm 50,82% ở nhóm bệnh nhân ĐTBТ. Nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu đa trung tâm của DOPPS, tác giả Vũ Lê Anh, Hoàng Bùi Bảo, Nguyễn Vĩnh Hưng, Nguyễn Thị Hoa.

Kết quả của Ghosh và cộng sự cho thấy giảm canxi máu chiếm 56,41% và tăng phospho máu chiếm 64,10% ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối ĐTBТ; giảm canxi máu chiếm 54,95% và tăng phospho máu chiếm 70,27% ở nhóm LMCK. Ngược lại, ở nhóm LMCK của chúng tôi, đa số bệnh nhân canxi máu bình thường và tăng phospho máu, chiếm tỉ lệ 63,64% và 81,82%. Sự khác nhau này có thể do quá trình lọc máu, thành phần dịch lọc, quan trọng hơn là những rối loạn nội tiết thứ phát xuất hiện trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối như PTH, vitamin D, FGF-23, hormone sinh dục..., nhất là rối loạn PTH.

Tăng phospho máu ở bệnh thận mạn bao gồm tăng nồng độ trong tế bào và trong huyết thanh. Trong nhiều nghiên cứu, biến chứng này liên quan đến rối loạn cân bằng phospho, tăng tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Ví dụ nghiên cứu của Block GA và cộng sự,

ngiên cứu tiến cứu dữ liệu bệnh thận của Mỹ, nghiên cứu của Kalantar-Zadeh K và cộng sự, nghiên cứu DOPPS...

KDIGO đã đưa ra nhiều khuyến cáo hướng dẫn chẩn đoán và theo dõi các biến chứng của bệnh thận mạn. Một nghiên cứu của Estrella và cộng sự về tỉ lệ sử dụng các hướng dẫn của KDIGO của các nhân viên y tế ở Hoa Kỳ từ tháng 5 đến tháng 9 năm 2010 cho thấy tỉ lệ sử dụng các hướng dẫn về bệnh lý xương và khoáng chất ở bệnh nhân thận mạn là cao nhất, hơn 80%. Theo KDIGO 2012, mục tiêu kiểm soát tốt Ca- P ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối là Ca máu toàn phần 2,1-2,5 mmol/l, P máu 1,13-1,78 mmol/l, chỉ số Ca x P < 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> và PTH 150-300 pg/ml. Với mức kiểm soát này sẽ hạn chế các biến chứng do rối loạn canxi-phospho gây ra tại các tổ chức tim mạch, xương khớp, mô mềm... Kết quả của chúng tôi có 73,8% nhóm ĐTBТ và chỉ 16,7 % nhóm LMCK có chỉ số Ca x P đạt chuẩn. Nhóm LMCK có chỉ số Ca x P đạt chuẩn thấp là do đa số bệnh nhân có nồng độ canxi máu bình thường và phospho máu tăng. Con số này còn thấp hơn rất nhiều khi thỏa mãn cả 04 chỉ số trên: 4,9% ở nhóm ĐTBТ và 3% ở nhóm LMCK.

#### **4.1.3. Hoạt độ phosphatase kiềm**

Phosphatase kiềm (ALP) là một men được phát hiện từ nhiều loài khác nhau (thực vật, vi khuẩn, động vật...). Ở con người, nó gồm 4 loại chính tập trung ở các mô: thận (chiếm khoảng 50%), gan, ruột, nhau thai. Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu về phosphatase kiềm hoặc phosphatase kiềm xương, chủ yếu là ở bệnh loãng xương, đa u tủy xương... Kết quả của chúng tôi cho thấy có sự tăng cao ALP ở nhóm ĐTBТ và nhóm LMCK so với nhóm chứng với chỉ số trung bình 70,76 U/L; 82,95 U/L và 105,58 U/L. Bệnh thận mạn thường gây tăng PTH thứ phát, theo đó là sự tăng hủy xương, dịch chuyển canxi từ xương ra môi trường ngoại bào. Hậu quả sẽ kích thích quá trình tạo xương và ALP sẽ phản ánh quá trình đó. Tuy nhiên, biến đổi chu chuyển xương ở bệnh thận mạn rất phức tạp, có thể thấp, bình thường hoặc cao, phụ thuộc vào nồng độ PTH. Nhiều nghiên cứu gần đây đã đề xuất theo dõi nồng độ ALP thường xuyên khoảng 3 tháng / lần ở bệnh nhân thận mạn vì các biến chứng loạn dưỡng xương và nồng độ ALP có liên quan đến dự đoán tỉ lệ tử vong ở đối tượng này do chứng canxi hóa động mạch tiến triển. Paul A. Fein đã đề xuất mức độ nguy hiểm có thể tăng tỉ lệ tử vong của ALP khoảng 104 U/L dựa vào phân tích hồi qui đa biến.

#### 4.1.4. Nồng độ beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp

Nồng độ beta-crosslaps cũng như PTH tăng cao ở nhóm bệnh hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ); sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ beta-crosslaps và PTH giữa hai nhóm ĐTBТ và LMCK ( $p < 0,05$ ). Nồng độ beta-crosslaps và PTH huyết thanh biến đổi cao nhất ở nhóm LMCK. Luisa Alvarez nghiên cứu nồng độ  $\beta$ -CTx và PTH huyết thanh ở 03 nhóm (chứng, lọc máu chu kỳ và ghép thận) cho thấy nồng độ  $\beta$ -CTx và PTH tăng cao ở nhóm LMCK so với nhóm chứng và nhóm ghép thận ( $p < 0,001$ ). Urena cho thấy nồng độ PTH ở bệnh nhân LMCK có chu chuyển xương cao và thấp đều cao hơn so với bình thường ( $10-65$  pg/ml),  $753 \pm 670$  pg/ml và  $128 \pm 149$  pg/ml ( $p < 0,05$ ).

Tại Việt Nam, chúng tôi chưa ghi nhận nghiên cứu nào đánh giá nồng độ  $\beta$ -CTx huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn, nhưng có rất nhiều nghiên cứu nồng độ PTH trên đối tượng này như Hoàng Bùi Bảo 2005, Nguyễn Văn Thanh 2009, Trần Thanh Bình 2011, Nguyễn Hữu Nhật 2012. Vậy tại sao ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối có sự gia tăng nồng độ  $\beta$ -CTx và PTH huyết thanh, đặc biệt nhóm LMCK cao hơn nhóm ĐTBТ?

Bệnh thận mạn đặc trưng bởi sự giảm số lượng nephron dẫn đến giảm chức năng nội tiết và bài tiết của thận. Chức năng nội tiết giảm với sự giảm tiết 1,25-dihydroxy-cholecalciferol (vitamin D), giảm hấp thu canxi ở ruột. Chức năng bài tiết giảm, gây ứ các chất chuyển hóa có hại, toan chuyển hóa và tăng ứ đọng phospho máu. Điều này gây suy dinh dưỡng, giảm đáp ứng của xương đối với vitamin D, hủy chất đệm của xương, hạ canxi máu và tăng chỉ số Ca x P. Cuối cùng sẽ kích thích tế bào tuyến cận giáp tăng tiết PTH thứ phát. Tăng sản tuyến cận giáp là một biểu hiện chính của cường tuyến cận giáp thứ phát do thận, và một yếu tố quan trọng phản ánh độ nặng cũng như sự tiến triển của bệnh. Quá trình tăng sản PTH kéo dài, không kiểm soát làm tăng canxi máu, rối loạn chu chuyển xương với tăng quá trình hủy xương và viêm xương nang xơ. Tỷ lệ tăng PTH trong nghiên cứu của chúng tôi là 26,23% ở nhóm ĐTBТ và 42,42% ở nhóm LMCK.

Sự mất cân bằng chu chuyển xương kéo dài với tình trạng tăng hủy xương và quá trình tạo xương, dẫn đến tăng các sản phẩm của quá trình này, trong đó có canxi máu, các dấu ấn chu chuyển xương như  $\beta$ -CTx và ALP.  $\beta$ -CTx là một trong số ít dấu ấn chu chuyển xương được sử dụng, ngay cả ở bệnh nhân bệnh thận mạn, và thường phối hợp với nhiều dấu ấn khác. Một lý do nữa làm nồng độ  $\beta$ -CTx máu tăng cao là

thận giảm chức năng bài tiết nước tiểu,  $\beta$ -CTx lại bài tiết chủ yếu qua đường niệu, nên nồng độ  $\beta$ -CTx thường tăng cao theo mức độ suy thận. Do nồng độ  $\beta$ -CTx huyết tương ở người bình thường thay đổi theo giới tính, độ tuổi nên chúng tôi không áp dụng nồng độ  $\beta$ -CTx huyết tương bình thường của nhà sản xuất hóa chất. Nếu so sánh giá trị trung bình của  $\beta$ -CTx ở nhóm chứng của chúng tôi, kết quả cho thấy: trong nhóm ĐTBТ, 59 bệnh nhân chiếm 96,7% tăng nồng độ  $\beta$ -CTx máu và trong nhóm LMCK, có 65 bệnh nhân chiếm 98,5% tăng nồng độ  $\beta$ -CTx máu.

Ở nhóm LMCK, ngoài các yếu tố trên, sự tăng cao các dấu ấn chu chuyển xương bị ảnh hưởng bởi quá trình lọc máu. Hiện nay, tùy thuộc tình trạng bệnh nhân và máy lọc, có nhiều kỹ thuật lọc máu khác nhau: thẩm phân máu, siêu lọc, hoặc xen kẽ thẩm phân máu và siêu lọc... Đối với thẩm phân máu, các phân tử có trọng lượng phân tử < 500 daltons sẽ đi qua tự do và các phân tử có trọng lượng > 2000 daltons thì ngược lại. Những yếu tố này, cùng với chu kỳ bài tiết của beta-crosslaps cao nhất vào buổi sáng và giảm dần đến trưa chiều, làm cho nồng độ beta-crosslaps huyết tương ở nhóm LMCK cao hơn so với nhóm ĐTBТ khi lấy cùng thời điểm, đối tượng chọn bệnh tương đương và lấy mẫu máu trước khi lọc. Ngoài ra, kỹ thuật siêu lọc với màng lọc thẩm nước cao – 20-50 lít mỗi giờ- cho phép kéo các chất có trọng lượng phân tử trung bình và cao ra khỏi cơ thể, nên nồng độ của nó sau lọc sẽ thấp hơn so với trước lọc. Nghiên cứu của Alvarez và cộng sự sử dụng kỹ thuật siêu lọc với màng lọc cellulose triacetate, cho thấy sau khi lọc máu có sự giảm nồng độ beta- crosslaps khoảng 30% so với trước lọc máu. Nghiên cứu cũng phát hiện trọng lượng phân tử của beta- crosslaps nằm trong khoảng 1000-10000 daltons. Ngược lại với phosphatase kiềm, trọng lượng phân tử khoảng 85000-170000 daltons nên sẽ không lọc được qua màng lọc và nồng độ sau lọc tăng khoảng 16%. Quá trình lọc máu ảnh hưởng đến nồng độ các dấu ấn chu chuyển xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối: các phân tử có trọng lượng < 500 daltons sẽ được lọc tự do, các phân tử có trọng lượng > 2000 daltons không thể đi qua màng lọc. Hơn nữa, quá trình lọc làm thay đổi lượng dịch ngoại bào, thay đổi thể tích dịch trong tĩnh mạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK chủ yếu bằng phương pháp thẩm phân máu. Như vậy, nồng độ của beta-crosslaps huyết tương nhóm LMCK cao hơn hẳn nhóm ĐTBТ là hoàn toàn phù hợp.

## **4.2. TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ BETA-CROSSLAPS, NỒNG ĐỘ HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP VỚI CÁC YẾU TỐ Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI**

### **4.2.1. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối**

Nồng độ  $\beta$ -CTx huyết thanh tương quan thuận và có ý nghĩa với nồng độ PTH ở nhóm ĐTB (r=0,315 và p=0,01). Mỗi tương quan này chặt chẽ khi phân tích nhóm LMCK hoặc phân tích gộp hai nhóm ĐTB và LMCK với nồng độ PTH tương quan thuận chặt chẽ với nồng độ  $\beta$ -CTx (r = 0,633 và p < 0,005). Kết quả của chúng tôi có sự tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới và trong nước. Alvarez và cộng sự cho thấy PTH tương quan thuận với  $\beta$ -CTx (r=0,426). Nghiên cứu của Okuno và cộng sự: nồng độ  $\beta$ -CTx có mối tương quan thuận với nồng độ PTH (r=0,6 và p < 0,01) và với hoạt độ phosphatase kiềm xương (r=0,66 và p<0,01). Inaba và cộng sự: nồng độ PTH tương quan thuận với  $\beta$ -CTx (r = 0,561 và p< 0,001) và với ALP xương (r= 0,414 và p <0,001).

Ở nhóm ĐTB, mỗi tương quan giữa PTH và beta-crosslaps huyết thanh có ý nghĩa thống kê nhưng mức độ yếu; đối với nhóm LMCK thì mỗi tương quan này có ý nghĩa thống kê với mức độ mạnh. Để giải thích điều này, chúng tôi xin trở lại kết quả nồng độ PTH: tỉ lệ bệnh nhân tăng PTH ở nhóm ĐTB là 26,23% và nhóm LMCK là 42,42%. Điều này phù hợp với lý thuyết của loạn dưỡng xương do thận, tùy theo thể bệnh mà nồng độ PTH có thể tăng, bình thường hoặc giảm. Với nồng độ beta-crosslaps huyết thanh, hiện nay, chúng ta vẫn chưa có sự thống nhất về giá trị bình thường của nồng độ beta-crosslaps cho tất cả các đối tượng, tùy thuộc vào giới, tuổi và nhà sản xuất. Điều này cũng đúng với nhóm bệnh thận mạn. Chúng tôi chỉ có thể so sánh nồng độ beta-crosslaps huyết thanh trung bình của nhóm bệnh và nhóm chứng để xem xét sự thay đổi. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh trung bình nhóm LMCK là cao nhất và nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng. Đồng thời, khi xem xét sự thay đổi nồng độ beta-crosslaps huyết thanh theo phân lớp nồng độ PTH: nồng độ beta-crosslaps giảm khi nồng độ PTH từ 150-300pg/ml, tăng khi nồng độ PTH từ 100-150 pg/ml và PTH > 300pg/ml. PTH là dấu ấn sinh hóa phản ánh toàn bộ chu chuyển xương, còn beta-crosslaps chỉ phản ánh quá trình hủy xương. Như vậy, ngay cả khi PTH giảm thì nồng độ beta-crosslaps huyết thanh vẫn tăng. Do đó, trong nhóm ĐTB, mỗi tương quan giữa hai dấu ấn này có ý nghĩa thống kê nhưng mức độ yếu. Ở

nhóm LMCK, nồng độ các chất này tăng cao còn do ảnh hưởng của kỹ thuật của quá trình lọc máu, thời gian lọc máu. Tình trạng tăng ure máu kéo dài làm cho quá trình điều hòa canxi-phospho không còn hiệu quả, dẫn đến PTH tăng kéo dài cho dù nồng độ canxi máu bình thường hoặc tăng. Chúng ta chỉ có thể chẩn đoán thay đổi chu chuyển xương bằng sinh thiết xương. Tuy nhiên, đây là một thủ thuật can thiệp, chỉ tiến hành trên một số đối tượng, có những biến chứng, và chỉ phản ánh sự thay đổi chu chuyển trong một thời điểm. Trong khi đó, nếu chúng ta sử dụng phối hợp các dấu ấn chu chuyển xương, sẽ phản ánh toàn diện chu chuyển xương. Phương pháp này dễ dàng thực hiện, không có chống chỉ định, không có biến chứng và có thể làm nhiều lần, phản ánh chu chuyển xương cả một giai đoạn. Đây cũng là mong muốn của chúng tôi khi thực hiện đề tài này: phối hợp các dấu ấn sinh hóa PTH,  $\beta$ -CTx và ALP trong theo dõi các biến đổi xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

#### **4.2.2. Tương quan giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp, beta-crosslaps huyết thanh với các yếu tố khác ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối**

Để có một cách nhìn toàn diện, chúng tôi tiến hành phân tích mô hình hồi qui đa biến với beta-crosslaps và PTH đều là biến phụ thuộc.

##### **4.2.2.1. Tương quan giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với các yếu tố khác ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối**

- Nhóm ĐTBТ: Giới, nồng độ P máu, nồng độ canxi máu hiệu chỉnh và chỉ số Ca x P là các yếu tố độc lập dự báo sự gia tăng nồng độ PTH ( $p < 0,05$ ). Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ PTH tương quan thuận với chỉ số Ca x P ( $t = 2,55$ ) và tương quan nghịch với giới ( $t = -2,31$ ), với nồng độ P ( $t = -2,22$ ) và với nồng độ canxi máu hiệu chỉnh ( $t = -2,04$ ).

- Nhóm LMCK: Tuổi và hoạt độ ALP toàn phần là các yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ PTH ( $p < 0,05$ ). Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ PTH tương quan nghịch với tuổi ( $t = -2,58$ ) và tương quan thuận với hoạt độ ALP ( $t = 2,03$ ).

- Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn chung (ĐTBТ và LMCK): Giới, hoạt độ ALP và mức lọc cầu thận là các yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ PTH, trong đó có ý nghĩa nhất là giới và hoạt độ ALP ( $p < 0,001$ ). Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ PTH tương quan thuận với hoạt độ ALP ( $t = 3,29$ ) và tương quan nghịch với giới ( $t = -3,46$ ) và với mức lọc cầu thận ( $t = -2,32$ ).

Ghosh và cộng sự khi phân tích hồi qui đa biến giữa hai nhóm ĐTBТ và LMCK của PTH với tuổi, thời gian mắc bệnh, canxi máu hiệu chỉnh, phospho máu, hoạt độ ALP toàn phần, creatinine máu và mức lọc

cầu thận cho thấy: không có mối tương quan được tìm thấy trong nhóm ĐTBТ. Tuy nhiên, ở nhóm LMCK, canxi máu hiệu chỉnh có mối tương quan nghịch có ý nghĩa với nồng độ PTH ( $p < 0,05$ ). Tác giả Inaba nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân LMCK, nhận thấy chỉ có nồng độ canxi máu có tương quan nghịch có ý nghĩa với nồng độ PTH ( $p < 0,05$ ).

#### **4.2.2.2. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với các yếu tố khác ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối**

Theo phương trình hồi qui đa biến chúng tôi có một số nhận xét sau:

- Nhóm ĐTBТ: Nồng độ P máu, nồng độ canxi máu hiệu chỉnh và chỉ số Ca x P là các yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ  $\beta$ -CTx huyết thanh ( $p < 0,05$ ). Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ beta-crosslaps huyết thanh tương quan thuận với chỉ số Ca x P ( $t = 2,58$ ) và tương quan nghịch với nồng độ phospho máu ( $t = -2,78$ ) và nồng độ canxi máu hiệu chỉnh ( $t = -2,67$ ).

- Nhóm LMCK: Tuổi, hoạt độ ALP và mức lọc cầu thận là các yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ  $\beta$ -CTx huyết thanh; trong đó có ý nghĩa nhất là tuổi ( $p < 0,001$ ). Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ beta-crosslaps huyết thanh tương quan thuận với hoạt độ ALP ( $t = 3,19$ ); tương quan nghịch với tuổi ( $t = -4,61$ ) và với mức lọc cầu thận ( $t = -2,75$ ).

- Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn chung (ĐTBТ và LMCK): Tuổi, hoạt độ ALP, P máu và chỉ số Ca x P là yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ  $\beta$ -CTx huyết thanh. Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ beta-crosslaps huyết thanh tương quan thuận với hoạt độ ALP ( $t = 3,94$ ) và với chỉ số Ca x P ( $t = 2,16$ ); tương quan nghịch với tuổi ( $t = -4,09$ ) và với nồng độ P máu ( $t = -2,01$ ).

Các mô hình dự đoán sự gia tăng nồng độ  $\beta$ -CTx huyết thanh có sự giống nhau tương đối về các yếu tố độc lập trong mỗi nhóm phân tích: ĐTBТ, LMCK hay cả hai nhóm. Cụ thể, trong nhóm ĐTBТ, nồng độ phospho máu, nồng độ canxi máu hiệu chỉnh và chỉ số Ca x P là các yếu tố độc lập có ý nghĩa. Trong nhóm LMCK, hoạt độ ALP toàn phần và mức lọc cầu thận là các yếu tố độc lập có ý nghĩa. Và trong phân tích gộp cả hai nhóm, hoạt độ ALP cũng là yếu tố độc lập có ý nghĩa. Kết quả này gợi ý hai vấn đề. Thứ nhất, có thể sử dụng biến độc lập như nồng độ canxi máu, nồng độ phospho máu, tuổi, giới... dự báo sự gia tăng của  $\beta$ -CTx huyết thanh và PTH huyết thanh. Thứ hai, định lượng hoạt độ ALP toàn phần cùng với các xét nghiệm thông thường khác nên được tiến hành thường qui ở bệnh nhân suy thận mạn, đặc biệt ở nhóm LMCK để đánh giá các rối loạn canxi-phospho ở nhóm bệnh nhân này.



## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hormone tuyến cận giáp ở 127 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị bảo tồn và lọc máu chu kì, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### **1. Nồng độ beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối**

- Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh ở nhóm lọc máu chu kì là  $2,59 \pm 1,58$  ng/ml, cao hơn ở nhóm điều trị bảo tồn là  $2,010 \pm 0,919$  ng/ml, và cao hơn so với nhóm chứng bình thường là  $0,483 \pm 0,259$  ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Nồng độ hormone tuyến cận giáp ở nhóm lọc máu chu kì là  $324,64 \pm 287,23$  pg/ml, cao hơn ở nhóm điều trị bảo tồn là  $228,05 \pm 172,55$  pg/ml, và cao hơn so với nhóm chứng bình thường là  $23,09 \pm 9,58$  pg/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Nồng độ hormone tuyến cận giáp chủ yếu là  $\geq 100$  pg/ml ở nhóm điều trị bảo tồn (81,97%) và nhóm lọc máu chu kì (74,24%).

- 32,79% nhóm điều trị bảo tồn và 19,7% nhóm lọc máu chu kì có nồng độ hormone tuyến cận giáp 150-300pg/ml; 26,23% nhóm điều trị bảo tồn và 42,42% nhóm lọc máu chu kì có nồng độ hormone tuyến cận giáp  $> 300$ pg/ml.

### **2. Mối tương quan giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp, beta-crosslaps huyết thanh với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng**

- Nồng độ hormone tuyến cận giáp có mối tương quan thuận với nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hoạt độ phosphatase kiềm trong nhóm điều trị bảo tồn, nhóm lọc máu chu kì và nhóm bệnh thận mạn nói chung.

- Nồng độ hormone tuyến cận giáp có mối tương quan thuận với nồng độ phospho máu ở nhóm lọc máu chu kì và nhóm bệnh thận mạn nói chung.

- Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh tương quan thuận với hoạt độ phosphatase kiềm ở nhóm lọc máu chu kì và nhóm bệnh thận mạn nói chung.

- Nồng độ canxi máu hiệu chỉnh tương quan nghịch với nồng độ phospho máu ở nhóm điều trị bảo tồn và nhóm lọc máu chu kì.

- Nhóm bệnh thận mạn điều trị bảo tồn:

Nồng độ hormone tuyến cận giáp =  $1772,30 - 191,80 \times \text{Giới} - 371,20 \times \text{P máu} - 424,9 \times \text{Canxi máu} + 208,39 \times \text{chỉ số Ca x P}$

Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh =  $- 2,59 \times \text{nồng độ phospho máu} - 3,108 \times \text{nồng độ canxi máu} + 1,182 \times \text{chỉ số Ca} \times \text{P}$

- Nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kì:

Nồng độ hormone tuyến cận giáp =  $- 8,68 \times \text{Tuổi} + 1,30 \times \text{hoạt độ phosphatase kiềm}$

Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh =  $9,21 - 0,08 \times \text{Tuổi} + 0,01 \times \text{hoạt độ phosphatase kiềm} - 1,30 \times \text{mức lọc cầu thận}$

- Nhóm bệnh thận mạn nối chung:

Nồng độ hormone tuyến cận giáp =  $- 151,02 \times \text{Giới} + 1,30 \times \text{Hoạt độ phosphatase kiềm} - 42,04 \times \text{Mức lọc cầu thận}$

Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh =  $6,22 - 0,02 \times \text{Tuổi} + 0,008 \times \text{Hoạt độ phosphatase kiềm} - 1,65 \times \text{Nồng độ phospho máu} + 0,81 \times \text{Chỉ số Ca} \times \text{P}$

## KIẾN NGHỊ

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

1. Cần mở rộng cỡ mẫu, nghiên cứu nồng độ PTH và beta-crosslaps huyết tương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 trên nhiều đối tượng: điều trị bảo tồn, lọc máu chu kì, lọc màng bụng và ghép thận. Từ đó có một kết quả toàn diện hơn về nồng độ PTH và beta-crosslaps huyết tương ở nhóm bệnh nhân này.

2. Nghiên cứu nồng độ PTH và beta-crosslaps huyết tương ở các giai đoạn bệnh thận mạn trước giai đoạn cuối, để có thể phát hiện sớm các rối loạn nồng độ các dấu ấn này cũng như các rối loạn về chuyển xương; từ đó can thiệp điều trị sớm.

# **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH**

## **KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Võ Tam (2010), “Bước đầu nghiên cứu mối liên quan giữa mật độ xương và nồng độ alkaline phosphatase ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kì”, Hội Nội khoa Việt Nam, ISSN 1859-1884, tr. 146-149.
2. Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Võ Tam và Phạm Như Thế (2013), “Bước đầu nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối”, Tạp chí Y Dược Học, Trường Đại Học Y Dược Huế, ISSN 1859-3836, tr. 62-67.
3. Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Võ Tam (2015), “Bước đầu nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps huyết tương và mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kỳ”, Tạp chí Y Dược Học, Trường Đại Học Y Dược Huế, ISSN 1859-3836, tr. 114-119.

**HUE UNIVERSITY**  
**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

**NGUYEN HOANG THANH VAN**

**AN INVESTIGATION OF SERUM BETA-CROSSLAPS,  
PARATHYROID HORMONE IN PATIENTS WITH  
CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**SPECIALITY: Nephrology**

**CODE: 62.72.01.46**

**THE SUMMARY OF MEDICAL DOCTORATE THESIS**

**HUE - 2015**

Thesis was completed at: Hue University of Medicine and Pharmacy

Scientific tutor :

1. Assoc. Prof. Dr. VO TAM
2. Prof. Dr. PHAM NHU THE

Reviewer 1: Assoc. Prof. Dr. Do Gia Tuyen  
Hanoi medical University

Reviewer 2: Assoc. Prof. Dr. Ha Hoang Kiem  
Military medical University

Reviewer 3: Assoc. Prof. Dr. Nguyen Thi Nhan  
Hue college of medicine and pharmacy

The thesis was reported at the Council university at:

At time ....date .....

Thesis could be found in:

- Vietnam National Library
- Library of Hue General Science
- Library of Hue University of Medicine and Pharmacy

## PREFACE

### 1. The urgency

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive loss in kidney function recovery due to many different causes, which affects to the life quality of patients and to the health budget. In the United States, about 26 million people suffering from chronic kidney disease or a state of urinary albumin; largely due to diabetes, hypertension and cardiovascular illness. Besides, the cost of treatment to this disease significantly increased with 5.8% of the budget for health care in 2000, up to 16% in 2009. In Vietnam, there have not had exactly statistics yet, however, the number of patients hospitalized with chronic nephropathy increases, mainly end-stage chronic kidney disease and its complications. Author Vo Phung, Vo Tam et al have studied CKD at community, prevalence of CKD was 0.92% in the population.

Nowadays, to medical advances, patients in chronic kidney disease are deeply cared with many different methods. The more advanced is the life expectancy of patients, the more increased is the rate of complications such as cardiovascular illness, hypertension, dyslipidemia, renal osteodystrophy ... especially in the patients with glomerular filtration rate  $< 60 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$ . Renal osteodystrophy is a bone metabolism disorder which alters the microstructure of bone with different types: from high bone turnover (bone inflammation cystic fibrosis) to low bone turnover (bone disease aplastic, osteomalacia), or a mixture. Although bone biopsy is the standard for diagnosis, this is a penetrating test and it reflects the microstructure change at a certain time. So is there any method that could improve the disadvantages of bone biopsy in these patients?

In this thesis, we have coordinated quantified two biochemical markers of bone turnover: parathyroid hormone and serum beta-crosslaps, to have studied bone turnover in general and in particular the process of bone destruction in patients in end-stage chronic kidney without bone biopsy.

Parathyroid hormone is an important hormone in the control of the calcium balance. In patients with chronic renal disease, parathyroid hormone is commonly used to monitor bone metabolism. This hormone level can increase or decrease with bone metabolism disorders respectively.

Beta-crosslaps, a fragment of collagen type 1, were created in the process of bone destruction. Therefore, its concentration indirectly reflects bone turnover. It is recognized and used clinically in diagnosis, prognosis and monitoring some musculoskeletal illness by the Association of International Osteoporosis (IOF). However, there are

some unclear issues such as: an association between serum beta-crosslaps with chronic kidney disease and with other bone metabolism markers, if the dialysis process in patients with chronic kidney may affect concentration of serum beta-crosslaps?

## **2. The objectives of the thesis**

2.1. The rating concentration of serum beta-crosslaps and parathyroid hormone in patients with end-stage chronic kidney disease conservative treatment and hemodialysis.

2.2. Examining the relationship between concentration of serum beta-crosslaps, parathyroid hormone levels with some clinical and subclinical factors in patients end-stage CKD with conservative treatments and hemodialysis.

## **3. Scientific significance and practical meaning**

### **3.1. Scientific significance**

Chronic kidney disease and metabolic bone disease have a close relationship. Serum beta-crosslaps and parathyroid hormone are two biomarkers reflecting bone turnover in patients with end-stage chronic kidney disease. The concentration of this two biochemical markers change in early stage, before changing in bone structure. Therefore, quantitative assay of serum beta-crosslaps and serum parathyroid hormone assesses bone turnover disturbances of chronic kidney disease patients in early stage.

### **3.2. Practical meaning**

- Qualifying the concentration of these compounds in patients with end-stage chronic kidney disease treated conservatively or renal dialysis .

- Assessing the correlation of biomarkers level with glomerular filtration rate, early detection of metabolic and mineral bone disorders in patients with chronic kidney disease.

## **4. The contributions of the thesis**

This is the first thesis which assesses two biochemical markers of bone turnover in patients with end-stage chronic kidney disease in Viet nam.

Serum beta-crosslaps concentrations and parathyroid hormone have increased significantly in patients with end-stage chronic renal disease, reflecting the increase in bone resorption status on these objects.

## **CHAPTER 1 OVERVIEW**

### **1.1. OVERVIEW OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

#### **1.1.1. Definition**

CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for over 3 months, manifested by albuminuria, or imaging abnormalities or deterioration in renal function which is determined by glomerular filtration rate  $<60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ .

### **1.1.2. Classifying stages of chronic kidney disease**

Criteria for CKD of the American Society Nephrology published in 2012.

Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the 2009 CKD – EPI creatinine equation.

### **1.1.3. Treatment of end-stage chronic kidney disease**

#### ***1.1.3.1. Conservative treatment***

Known as medical treatment, be applied to patients with chronic kidney disease all stages: from stages 1 to 5, with hemodialysis, or peritoneal filter, or graft kidney.

#### ***1.1.3.2. Hemodialysis***

Applied to most patients with chronic kidney disease in the end stage without severe cardiovascular illness, no clotting or bleeding disorders, patients in kidney failure disorders with brain disfunction, hyperkalaemia that is not respond to conservation treatment, acidosis that unresponds to conservative treatment, GFR <15 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>.

#### ***1.1.3.3. Peritoneal dialysis:*** specified in the following cases:

- Chronic kidney disease with severe heart failure.
- Healthy young patients, self-themselves seveve, especially persons in the working age, no birth defects or disease affecting the peritoneal cavity.

***1.1.3.4. Kidney transplantation:*** applied to all patients with end-stage chronic kidney disease which have dialysis or hemodialysis coming, provided voluntarily kidney transplant patients without any contraindications.

## **1.2. Renal osteodystrophy**

### **1.2.1. Definition**

Renal osteodystrophy (ROD) is a deficiency of bone structure in patients with chronic kidney disease. The kidneys are no longer monitor calcium-phosphorus balance in the blood. This is a common disease, about 90-100% of patients in end-stage CKD.

### **1.2.2. Classification of renal osteodystrophy**

- High or normal bone turnover disorder
- Low bone turnover disorder
- Low to high bone turnover disorder

### **1.2.4. Diagnose renal osteodystrophy**

#### ***1.2.4.1. The biomarkers of bone turnover***

There are 2 types of biomarkers of bone turnover: the breakdown of collagen (CTX, NTX, pyridinoline ...) and no collagen (PTH, alkaline phosphatase, serum calcium, serumphosphorus ...)

#### ***1.2.4.2. Imaging tests***

X- ray, bone mass densitometry ...



**1.2.4.3. Bone biopsy:** it is the gold standard of diagnosis in ROD, but it only shows bone lesions at a certain moment, can not reflect the prolonged process of bone turnover, a very high testing cost, making patients pain. Besides, it is an invasive test, it should not do a routine.

### **1.3. Parathyroid hormone- secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease**

**1.3.1. Parathyroid hormone:** PTH is a molecule composed of 84 amino acids that play a role in the regulation of calcium metabolism. It is secreted by the mature cells of the parathyroid glands due to the reduction of serum calcium and the increase of serum phosphorus. PTH concentrations in humans normally about 10-65 pg / ml. PTH impacts mainly in bone system and the kidneys.

#### **1.3.2. Secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease**

Secondary hyperparathyroidism is a common disorder in patients with chronic kidney disease, is the result of hypocalcaemia, increased serum phosphorus and the reduction of vitamin D synthesis.

### **1.4. BETA-CROSSLAPS**

Beta-crosslaps is a fragment of collagen type 1 with  $\beta$  - isomerized C telopeptide.

#### **1.4.1. In normal kidney**

Glomerular filtration membrane permeability with high selectivity. Selective permeability of the membrane depends on 2 factors: the size of losses and charges of a filtering hole. Substances with molecular weight <15,000 Daltons can easily through the membrane, and against to one with molecular weight of > 80000 Daltons. Molecular weight of beta-crosslaps is 1000-10000 Daltons, so it can pass through glomerular basement membrane easily. Moreover, beta-crosslaps is excreted primarily by the kidney. When the kidney function is normal, it is secreted continuously all day. This stabilizes the concentration of serum beta-crosslaps in healthy individuals.

When the kidneys fail, the number of active nephrons fell more than 50%, the glomerular structure is altered. Urinary excretion function is declined, decreased urine volume would lead to reduced levels of beta-crosslaps secretion, causing increased serum beta-crosslaps. Another factor causing higher concentrations of serum beta-crosslaps in CKD group is secondary hyperparathyroidism. Calcium-phosphorus disorder of blood, primarily with decreasing serum calcium and increasing serum phosphorus, stimulates to prolong the secretion of PTH. This makes bone turnover imbalance with increasing bone resorption, increasing the products of the process of bone resorption such as beta-crosslaps. In over the world, many studies showed the significant correlation between the concentration of beta-crosslaps and PTH.

### 1.4.2. Artificial kidney filters

In the group of patients in end-stage chronic kidney disease with hemodialysis, serum creatinine levels as well as any materials derived from tissue degenerative process are affected mainly by the process of dialysis. Currently, depending on the patient's condition and the refineries, there are many different techniques in dialysis: hemodialysis, ultrafiltration, or alternation hemodialysis and ultrafiltration ...

For hemodialysis, the matter has molecular weight <500 Daltons to pass through freely, and molecular weight > 2000 Daltons is the opposite. These factors, along with cyclical secretion of beta-crosslaps (highest in the morning and decreases to noon), make the concentration of serum beta-crosslaps in hemodialysis group higher than the medical treatment group at the same time, to the same objects and taking blood samples before filtering. Meanwhile, ultrafiltration technique with waterproof membrane cao- 20-50 liters per wind- allows drag and substances with average molecular weight and high out of the body, so its concentration after filtering is less than before filtering. Research by Alvarez et al is an example. Alvarez had used ultrafiltration technique with cellulose triacetate membranes, the results showed that after dialysis, serum beta- crosslaps concentrations decreased approximately 30% compared to the prior dialysis. The study also detected molecular weight of beta- crosslaps range 1000-10000 Daltons.

## Chapter 2

### PATIENTS AND METHODS

#### 2.1. STUDY SUBJECTS

Our research conducted from January, 2009 to June, 2014 at the department of nephrology and department of dialysis. We surveyed 186 people who were divided into 3 groups: group of patients with end-stage chronic kidney disease treated conservatively (61 patients), group of chronic kidney disease patients on hemodialysis (66 patients) and control group (59 persons).

##### 2.1.1.1. Study method

Study method is convenient sampling. All patients suffer end-stage chronic kidney disease with glomerular filtration rate <15 ml / min / 1.73m<sup>2</sup>

##### 2.1.1.2. Criteria for end-stage chronic renal disease patients with conservative treatment

- Patients in end-stage chronic kidney disease with glomerular filtration rate <15 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>.
- Cause of chronic kidney disease: chronic glomerulonephritis and chronic pyelonephritis
- Not to be treated with renal replacement therapy: a form of dialysis

cycle, or peritoneal dialysis, or kidney transplant.

- Do not use any medicines that affect bone turnover: calcium, vitamin D and drugs treated to osteoporosis (bisphosphonates, raloxifene ...), steroids, insulin for at least 1 month prior to testing.

- There is not any diseases which is related to bone turnover such as osteoarthritis, liver illness, hyperparathyroidism, digestive tract illness, prolonged immobilization, systemic diseases, anemia caused by kidney disease or other blood diseases.

- Age  $\geq$  18 years.

- Agreed to participate in research.

#### ***2.1.1.3. Criteria for patients with chronic end-stage renal disease on hemodialysis***

- Patients with end-stage chronic kidney disease with glomerular filtration rate  $<15$  ml / min /  $1.73$  m<sup>2</sup>.

- Cause of chronic kidney disease: chronic glomerulonephritis and chronic pyelonephritis

- Do not use any medicines that affect bone turnover: calcium, vitamin D and drugs treated to osteoporosis (bisphosphonates, raloxifene ...), steroids, insulin for at least 1 month prior to testing.

- There is not any diseases which is related to bone turnover such as osteoarthritis, liver illness, hyperparathyroidism, digestive tract illness, prolonged immobilization, systemic diseases, anemia caused by kidney disease or other blood diseases.

- Renal replacement therapy by dialysis periods over 6 months.

- Never had a kidney transplant.

- Age  $\geq$  18 years

- Agreed to participate in research.

#### ***2.1.1.4. Criteria for control group***

- Being healthy person to examine health at the Department of Examination.

- No history of kidney disease, musculoskeletal illness, liver disease, parathyroid disease and metabolic diseases

- No smoking, no alcohol addiction

- Do not use any medicines that affect bone turnover: calcium, phosphorus, vitamin D and drugs treated to osteoporosis (bisphosphonates, raloxifene, ...) for at least 1 month test.

- Agreed to participate in research.

#### ***2.1.1.5. Exclusion criteria***

- Patients with acute renal failure

- Patients with liver illness, musculoskeletal diseases, metabolic disorders.

- Patients using preparations affecting bone turnover in the last 1 month.
- Patients with end-stage chronic kidney disease with hepatic illness, hepatic enzymes increased.
- Metastases of bone cancer.
- Women in oophorectomy, or the uterus, or artificial menopause, or suffering from pathological uterus - ovary.
- Inflammation or infection.
- The patient does not agree to participate in research.

**2.2. METHODS**

**2.2.1. Study design:** cross-sectional study with patient group and control group

Patients were divided into 03 groups: the control group, the group treated conservatively and periodic dialysis group. Each patient would be done clinical examinations, subclinical examinations and be record his data on the questionnaire:

- Name, age, gender, address, phone number, medical history...
- Laboratory tests: serum urea, serum creatinine, blood counts, serum beta-crosslaps, PTH, total alkaline phosphatase, serum phosphorus, serum calcium...

**2.2.2. Clinical variables:**

- Body mass index, menstrual status (women), blood pressure
- The duration of diagnosis, the duration of dialysis
- The method of dialysis
- + Preparing patients
- + Air filter: Dialog filter by the manufacturer BBraun- German Federal Republic. Fiber membrane Ultra Diacap with the membrane of polysulfone fibers.
- + Filtration technique: the diffuse. The filtrate is the bicarbonate buffers

**2.2.3. Subclinical variables:**

**2.2.3.1. Stipulating the time when takes blood venous**

- Common: before 9 am, the patient had not eaten breakfast and after 8 hours fasting, not use any substances affecting serum glucose for at least 8 hours.
- Private hemodialysis group: prior to each dialysis session.

**2.2.3.2. Criteria of diagnosing chronic kidney disease**

- Quantifying serum urea and serum creatinine at the Department of Biochemistry, Hue Central Hospital.
- Determining the endogenous creatinine clearance (glomerular filtration rate) by CKD-EPI formula

$$GFR \text{ (ml / min / 1.73 m}^2\text{)} = 141 \times \min \text{ (sCR / k, 1)}^\alpha \times \max \text{ (sCR / k, 1)}^{-1.209} \times 0,993^{\text{uoi}}$$

If female: x 1,118

If coloured person: x 1,159

Scr: level of serum creatinine (mg / dl)

k: female = 0.7; male = 0.9

$\alpha$ : female = -0.329; male = -0.411

min: minimum number of SCR / k or 1

max: the largest number of SCR / k or 1

To change unit of level of serum creatinine:  $\mu\text{mol} / \text{l} \times 0.0113 = \text{mg} / \text{dl}$

Age: year.

**Table 2.2.** GFR categories in CKD within the American Society Nephrology 2012

GRF category	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Term
G1	$\geq 90$	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased*
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	$< 15$	Kidney failure

\* Relative to young adult level

End-stage chronic kidney disease when the glomerular filtration rate  $< 15 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$

### 2.2.3.3. An assay of serum beta-crosslaps

- Analyzer: Cobas 6000

- Blood samples: drawing about 2 ml blood venous as fasting and morning sample. Serum collected using standard sampling tube with heparin / EDTA / sodium citrate...

- Principle: Sandwich principle. The total duration of assay: 18 minutes.

### 2.2.3.4. An assay of parathyroid hormone

- Analyzer: Cobas 6000

- Blood samples: drawing about 2 ml blood venous as fasting and morning sample. Serum collected using standard sampling tube with heparin / EDTA / sodium citrate...

- Principle: Sandwich principle. The total duration of assay: 18 minutes.

- Classification for disorder of PTH level:

**Table 2.4.** Classification disorder of PTH level following bone turnover

Disorders	PTH level (pg/ml)	Type of bone turnover
Low	$< 150$	Low
Normal	150-300	Normal
High	$> 300$	High

#### ***2.2.5.14. Recommendations of KDIGO 2012 to target treatment of concentration of serum PTH, Ca, P and Ca x P product in patients with end-stage CKD***

- Total serum calcium calibrated: 2.1 - 2.5 mmol / l
- Serum phosphorus: 1,13- 1.78 mmol / l
- Ca x P product: <4.4 mmol<sup>2</sup> / l<sup>2</sup>
- PTH: 150-300 pg / ml

### **Chapter 3 RESULTS**

By studying 186 people, including 59 healthy people, 61 end-stage chronic kidney disease patients with conservative treatment and 66 end-stage chronic kidney disease patients with hemodialysis, we have obtained the following results:

#### **3.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF SUBJECTS**

The average age of CKD group in medical treatment is  $54.74 \pm 18.60$ ; in hemodialysis is  $48.94 \pm 14.45$ . The rate of female / male = 60/67. No differences were statistically significant in gender, age, BMI between the study groups ( $p > 0.05$ ). The average duration of detection is  $9.67 \pm 32.68$  months in CKD group with medical treatment;  $17.94 \pm 9.41$  months in one with hemodialysis. The anemia rate is 100% in CKD group with medical treatment and 84.85% in one with hemodialysis.

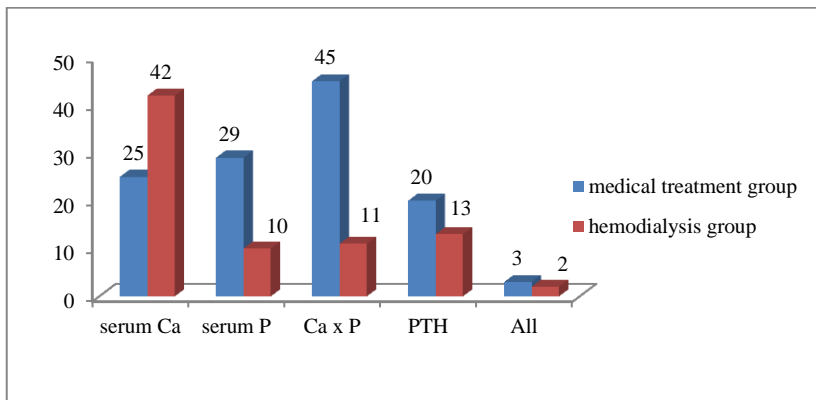
#### **3.2. CLINICAL CHARACTERISTICS OF SUBJECTS**

##### **3.2.1. Characteristics of biochemical tests**

The difference was statistically significant in total level of serum calcium, serum phosphorus and Ca x P index between group in medical treatment and hemodialysis ( $p < 0.001$ ). In CKD group with medical treatment, the average level of serum albumin is  $34.41 \pm 6.08$  g / l, with significant difference compared with hemodialysis group ( $p < 0.001$ ).

##### **3.2.2. The ratio disorder of serum calcium-phosphorus**

Most of patients in the group with medical treatment, serum adjusted calcium reduces (50.82%). Most patients in the group of hemodialysis, serum adjusted calcium normalizes (63.64%). Conversely, increased serum phosphorus primarily can be seen in medical treatment group (50.82%) and hemodialysis group (81.82%). About Ca x P product: normal in medical treatment group with 73.77%, increased in hemodialysis group with 83.33%.



**Figure 3.1.** The number of patients achieving a target of Ca, P, Ca x P product and PTH within KDIGO 2012 recommendations

**Comment:** There are 03 cases in medical treatment group and 02 cases in hemodialysis group achieving all the targets about level of serum calcium, phosphorus, Ca x P product and PTH.

### 3.2.3. Concentration of total alkaline phosphatase

**Table 3.12.** Concentration of total alkaline phosphatase

ALP (U/L)	Control group <sup>1</sup>		Medical treatment group <sup>2</sup>		Hemodialysis group <sup>3</sup>	
	Female <sup>a</sup>	Male <sup>b</sup>	Female <sup>c</sup>	Male <sup>d</sup>	Female <sup>e</sup>	Male <sup>f</sup>
Average ±SD	70,76± 19,57		82,95 ± 44,43		105,58 ± 55,08	
Median	66		73		92	
	67,69 ±18,98	73,18 ±19,97	94,57 ± 61,92	75,41 ±26,31	116,78 ± 65,75	92,13 ± 35,22
p	p <sup>a&amp;b</sup> >0,05		p <sup>c&amp;d</sup> > 0,05		p <sup>e&amp;f</sup> > 0,05	
	p <sup>1&amp;2&amp;3</sup> < 0,001; p <sup>2&amp;3</sup> < 0,05					

**Comment:** There are differences with statistically significance in concentration of total alkaline phosphatase between 03 study groups and between 02 CKD groups (p <0.001 and p <0.05).

### 3.3. CONCENTRATION OF SERUM BETA-CROSSLAPS AND PARATHYROID HORMONE IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE

#### 3.3.1. Concentration of serum beta-crosslaps and parathyroid hormone

**Table 3.14.** Concentration of serum beta-crosslaps and parathyroid hormone

		Control group <sup>1</sup>	Medical treatment group <sup>2</sup>	Hemodialysis group <sup>3</sup>
Beta-crosslaps (ng/ml)	Average ±SD	0,483 ± 0,259	2,010 ± 0,919	2,589 ± 1,58
	min	0,105	0,339	0,451
	max	1,25	4,15	5,85
	p	p <sup>1&amp;2&amp;3</sup> < 0,001 ; p <sup>2&amp;3</sup> < 0,05		
PTH (pg/ml)	Average ±SD	23,09 ± 9,58	228,05 ± 172,55	324,64 ± 287,23
	min	6,59	4,01	14,12
	max	52,53	765,7	1344
	p	p <sup>1&amp;2&amp;3</sup> < 0,001 ; p <sup>2&amp;3</sup> < 0,05		

**Comment:** The highest concentration of serum beta-crosslaps and PTH in hemodialysis group, 2.589 ± 1.58 ng / ml and 324.64 ± 287.23 pg / ml.

#### 3.3.2. Subclass concentrations of parathyroid hormone

**Table 3.18.** Parathyroid hormone concentrations

		Control group <sup>1</sup>	Medical treatment group <sup>2</sup>	Hemodialysis group <sup>3</sup>	
PTH (pg/ml)	< 100	Average ±SD	23,09 ± 9,58	51,07±37	57,31±27,85
		n (%)	59 (100)	11 (18,03)	17 (25,76)
		p	p <sup>1&amp;2&amp;3</sup> < 0,001 ; p <sup>2&amp;3</sup> > 0,05		
	100-<150	Average ±SD		122,26 ± 16,63	116,78±14,78
		n (%)		14 (22,95)	08 (12,12)
		p	p <sup>2&amp;3</sup> > 0,05		
	150-300	Average ±SD		211,7 ± 40,50	223,49 ± 50,37
		n (%)		20 (32,79)	13 (19,70)
		p	p <sup>2&amp;3</sup> > 0,05		
	> 300	Average ±SD		462,72±152,82	593,3±246,67
		n (%)		16 (26,23)	28 (42,42)
		p	p <sup>2&amp;3</sup> > 0,05		

**Comment:** The control group: 100% of people has levels of PTH <100pg/ml. The medical treatment group and hemodialysis group: the percentage of patients having PTH level ≥ 100 pg/ ml is 81.97% and 74.24%. The proportion of patients achieving PTH level of 150-300pg / ml is 32.79% in medical treatment group and 19.70% in hemodialysis



group. The percentage of patients with PTH levels > 300pg / ml is 26.23% medical treatment group and 42.42% in hemodialysis group.

### 3.3.3. Concentration of serum beta-crosslaps following subclass levels of parathyroid hormone

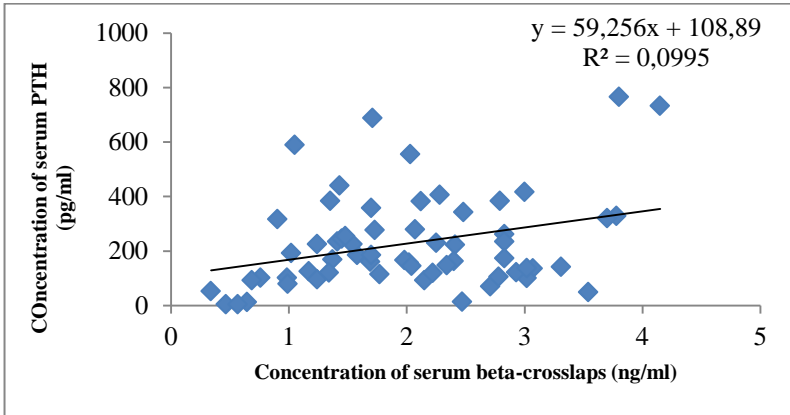
**Table 3.19.** Concentration of serum beta-crosslaps following subclass levels of parathyroid hormone

		$\beta$ -CTx (ng/ml)	Control group <sup>1</sup>	Medical treatment group <sup>2</sup>	Hemodialysis group <sup>3</sup>	Common
PTH (pg/ml)	< 100	Average $\pm$ SD	0,483 $\pm$ 0,26	1,437 $\pm$ 1,09	1,293 $\pm$ 0,83	0,762 $\pm$ 0,69
		Median	0,422	0,99	1,14	0,511
		n (%)	59 (100)	11 (18)	17 (25,8)	87 (46,8)
		p	<b>&lt; 0,001</b>			
	100- <150	Average $\pm$ SD		2,197 $\pm$ 0,87	2,550 $\pm$ 1,74	2,325 $\pm$ 1,23
		Median		2,28	1,895	2,13
		n (%)		14 (23)	08 (12,1)	22 (11,8)
		p	> 0,05			
	150-300	Average $\pm$ SD		1,892 $\pm$ 0,55	2,052 $\pm$ 1,25	1,955 $\pm$ 0,88
		Median		1,72	1,66	1,70
		n (%)		20 (32,80)	13 (19,70)	33 (17,70)
		p	> 0,05			
	> 300	Average $\pm$ SD		2,392 $\pm$ 1,05	3,638 $\pm$ 1,34	3,185 $\pm$ 1,37
		Median		2,20	3,195	3,095
		n (%)		16 (26,20)	28 (42,40)	44 (23,70)
		p <sup>1&amp;2&amp;3</sup>	<b>&lt; 0,05</b>			
p				<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>

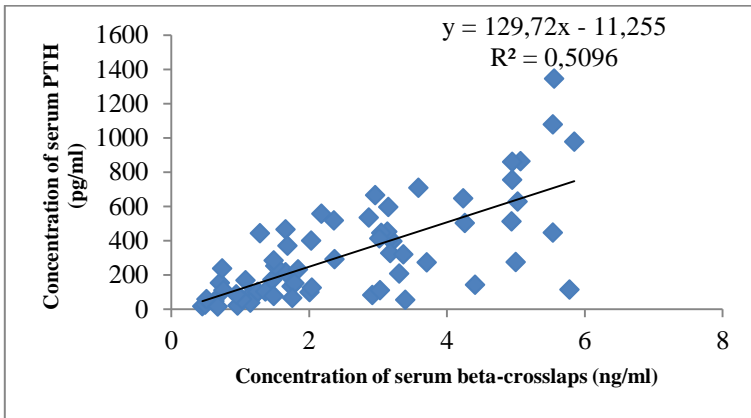
**Comment:** When PTH concentration <100 pg/ml and PTH > 300 pg/ml, the concentration of serum beta-crosslaps between research groups differs highly statistically significant (p <0.001 and p <0.05). When PTH concentrations from 100 to 300 pg/ml, the concentration of serum beta-crosslaps between research groups has not statistical significance difference (p> 0.05). When PTH> 300 pg/ml in hemodialysis group, the average concentration of beta-crosslaps is highest, 3.638  $\pm$  1.34 ng/ml.

### 3.4. CORRELATIONS BETWEEN CONCENTRATION OF SERUM BETA-CROSSLAPS AND PARATHYROID HORMONE WITH SOME FACTORS IN END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

#### 3.4.1. The correlation between concentration of serum beta-crosslaps and parathyroid hormone in patients with end-stage chronic kidney disease



**Figure 3.3.** The correlation between concentration of PTH and serum beta-crosslaps in CKD patients with medical treatment



**Figure 3.7.** The correlation between the concentration of serum beta-crosslaps and PTH in CDK patients with hemodialysis

### **3.4.2. The correlations between the concentration of parathyroid hormone, serum beta-crosslaps and some factors**

*3.4.2.1. The correlation between concentration of parathyroid hormone and some factors in medical treatment group*

Multivariate regression equation:

Concentration of PTH =  $1772.30 - 191.80 \times \text{Gender} - 371.20 \times \text{level of serum P} - 424.9 \times \text{level of serum total calcium} + 208.39 \times (\text{Ca} \times \text{P product})$

*3.4.2.2. The correlation between concentration of parathyroid hormone and some factors in hemodialysis groups*

Multivariate regression equation:

Concentration of PTH =  $- 8.68 \times \text{Age} + 1.30 \times \text{level of total alkaline phosphatase}$

*3.4.2.3. The correlation between concentration of parathyroid hormone and some factors in CKD groups (medical treatment and hemodialysis)*

Multivariate regression equation:

Concentration of PTH =  $- 151.02 \times \text{Gender} + 1.30 \times \text{concentration of total alkaline phosphatase} - 42.04 \times \text{GFR}$

*3.4.2.4. The correlation between concentration of serum beta-crosslaps and some factors in medical treatment group*

Multivariate regression equation:

Concentration of serum beta-crosslaps =  $- 2.59 \times \text{concentration of serum phosphorus} - 3.108 \times \text{concentration of serum calcium} + 1.182 \times (\text{Ca} \times \text{P product})$

*3.4.2.5. The correlation between concentration of serum beta-crosslaps and some factors in hemodialysis group*

Multivariate regression equation:

Concentration of serum beta-crosslaps =  $-0.08 \times \text{age} + 0.01 \times \text{concentration of total alkaline phosphatase} - 1.30 \times \text{GFR}$

*3.4.2.6. The correlation between concentration of serum beta-crosslaps and some factors in CKD groups (medical treatment and hemodialysis)*

Multivariate regression equation:

Concentration of serum beta-crosslaps =  $6.22 - 0.02 \times \text{age} + 0.008 \times \text{concentration of total alkaline phosphatase} - 1.65 \times \text{concentration of serum phosphorus} + 0.81 \times (\text{Ca} \times \text{P product})$

## **Chapter 4**

### **DISCUSSION**

#### **4.1. CONCENTRATION OF PARATHYROID HORMONE AND SERUM BETA-CROSSLAPS IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE**

##### **4.1.1. General characteristics**

The percentage of female / male = 60/67 ( $p > 0.05$ ). This result is similar to the result of author Hoang Bui Bao: female / male = 65/99; of Jiang Jian-qing et al: female / male = 12/19. The difference is not statistically significant in age between 03 research groups ( $p > 0.05$ ). Most patients are over 40 years old and the oldest patient is 92 years old. Nguyen Huu Nhat (2012): average age  $52 \pm 18.88$  with the oldest is 85; Do Gia Tuyen et al (2011): age average  $37 \pm 8.9$ ; Nguyen Vinh Hung (2009): the average age of 34, the oldest is 50. Anemia is the most common clinical symptom, 100% in medical treatment group and 84.85% in hemodialysis group. The average level of Hb is  $7.62 \pm 1.78$  in medical treatment group. This has significant differences with the control group and hemodialysis group ( $p < 0.001$ ); share the same result of Do Gia Tuyen (96.2%) and Tran Thanh Binh (99.1%).

##### **4.1.2. The disorder concentration of calcium-phosphorus**

50.82% of patients in medical treatment group decreases concentration of serum calcium and increases serum phosphorus. This study is consistent with multicenter study of DOPPS, the author Vu Le Anh, the author Hoang Bui Bao, the author Nguyen Vinh Hung and the author Nguyen Thi Hoa.

Results of Ghosh and colleagues showed that 56.41% of patients reduced blood calcium and 64.10% of patients who increased serum phosphorus in medical treatment group; about 54.95% of patients decreased blood calcium and 70.27% of patients increase serum phosphorus in hemodialysis group. In contrast, in hemodialysis group, most patients had a normal level of blood calcium (63.64%) and increased concentration of serum phosphorus (81.82%). This difference might be due to blood filtration process, the composition of the filtrate, and the most important is the secondary endocrine disorders in patients with end-stage chronic kidney disease such as PTH, vitamin D, FGF-23, genital hormone ..., particularly disorder levels of PTH.

Increased blood phosphorus in chronic kidney disease includes in serum and cells. In many studies, these complications are related to phosphorus balance disorders and increase the morbidity and the mortality in CKD patients. For example, the study of Block GA et al, prospective study of US data about kidney disease, the results of

Kalantar-Zadeh K et al, the study of DOPPS ...

KDIGO has pointed out many recommendations for diagnosing and monitoring the complications in chronic kidney diseases. A study of Estrella and colleagues about the frequency of the usage KDIGO guidelines of health professionals in the United States from May to September 2010 showed that the rate of the usage of the guidelines on bone and mineral pathology in CKD patients is highest, more than 80%. According to KDIGO 2012, the good target in end-stage chronic kidney patients was serum calci 2.1 to 2.5 mmol/l, serum P 1.13 to 1.78 mmol/l, Ca x P product < 4.4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> and PTH 150-300 pg/ml. This will limit complications of cardiovascular institutions, osteoarthritis, soft tissue ... due to calcium-phosphorus disorder. In our results, Ca x P product is normal in 73.8% of patients in medical treatment group and 16.7% in hemodialysis group. In hemodialysis group, the results is lower because the majority of patients has normal blood concentration of calcium and high blood phosphorus. This figure is much lower when satisfied on all 04 indicators: 4.9% in medical treatment group and 3% in hemodialysis group.

#### **4.1.3. Concentration of total alkaline phosphatase**

Alkaline phosphatase (ALP) is an enzyme discovered from many different species (plants, microbes, animals ...). In humans, it consists of 4 main categories concentrated in the tissues: kidney (about 50%), liver, intestine, placenta. In Vietnam, there have been some studies of bone alkaline phosphatase or total alkaline phosphatase, mostly in osteoporosis, multiple myeloma bone ... Our results showed that a concentration of ALP in medical treatment group and hemodialysis group was higher than one in control group, with average level 70.76 U / L; 82.95 U / L and 105.58 U / L. Chronic kidney disease often causes secondary hyperparathyroidism, increases bone resorption, makes calcium move from the bones to the extracellular environment. This will stimulate bone absorption and increase level of ALP. However, bone turnover is so complex in chronic kidney disease, may be low, normal or high, depends on the exertion of PTH. Many recent studies have suggested that we should regularly monitor concentration of ALP in CKD patients approximately once in 3 months because of osteodystrophy and artery calcification. Basing on multivariate regression analysis, Paul A. Fein has proposed that it was dangerous if concentration of ALP was approximately 104 ALP U / L.

#### **4.1.4. Concentration of serum beta-crosslaps and parathyroid hormone**

The concentration of serum beta-crosslaps as well as PTH in CKD group is higher than one in the control group ( $p < 0.001$ ). There was differences statistically significant between concentration of serum beta-crosslaps and PTH in 02 CKD groups ( $p < 0.05$ ). They are the highest in hemodialysis group. The study of Luisa Alvarez in concentration of serum  $\beta$ -CTx and PTH in CKD patients (divided into 03 groups: controls, hemodialysis and kidney transplantation) showed that concentration of serum  $\beta$ -CTx and PTH in hemodialysis group were higher than one in the control group and kidney transplant group ( $p < 0.001$ ). The result of Urena showed that PTH concentrations in patients with high and low bone turnover were higher than ones in normal bone turnover (10-65 pg/ml),  $753 \pm 670$  pg/ml and  $128 \pm 149$  pg/ml ( $p < 0.05$ ).

In Vietnam, we have not record any study about concentration of serum  $\beta$ -CTx in CKD patients yet. On the contrary, there is a lot of studies on PTH concentrations in CKD patients such as the study of Hoang Bui Bao in 2005, Nguyen Van Thanh in 2009, Tran Thanh Binh in 2011, Nguyen Huu Nhat in 2012. So why have concentration of serum  $\beta$ -CTx and PTH increased in patients with end-stage chronic kidney disease, particularly in hemodialysis group?

Chronic kidney disease, characterized by reducing number of nephrons, causes to decrease kidney functions of the endocrine and excretion. Endocrine function decreases with reducing the secretion of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol (vitamin D), makes calcium absorption in the intestine reduce. Excretory function decreases, causes retention of harmful metabolites, metabolic acidosis and hyperphosphamnia. These cause malnutrition, decreasing bone response to vitamin D, destroying of bone stroma, hypocalcaemia and increasing Ca x P product. Finally, parathyroid cells are stimulated, secondary secretion of PTH. Parathyroid hyperplasia is a major manifestation of secondary hyperparathyroidism caused by kidney, and an important factor reflects the severity and progression of the disease. The process parathyroid hyperplasia lasts and uncontrols, makes blood calcium increase, bone turnover disorders with increasing bone destruction and osteitis fibrosa cystica. The rate of increased level of PTH was 26.23% in medical treatment group and 42.42% in hemodialysis group in our study.

Prolonged imbalances bone turnover with increasing bone resorption and bone formation makes degradation product of these processes increase, include blood calcium, bone turnover markers such as  $\beta$ -CTx and ALP.  $\beta$ -CTx is one of the few markers of bone turnover

used in CKD patients. It is assessed with many different markers. An another reason why  $\beta$ -CTx concentration is increased is a decrease of urinary excretion function. While  $\beta$ -CTx is primarily excreted by the urinary system, so  $\beta$ -CTx levels is higher with severe kidney failure. Because  $\beta$ -CTx concentrations are belong to gender and age in plasma of normal human, we didnt apply  $\beta$ -CTx concentrations in normal human that the manufacturer suggested. If compared the average value of  $\beta$ -CTx in our control group, the results of the patent group has showed that: in medical treatment group, 96.7% in 59-patient increased serum  $\beta$ -CTx concentrations and in hemodialysis group, the number was 98.5% in 65- patient.

In hemodialysis group, besides the above factors, the increased bone turnover markers is affected by the process of dialysis. Currently, depending on the patients and the refineries, there are many different techniques dialysis: hemodialysis, ultrafiltration, or alternating hemodialysis and ultrafiltration ... For hemodialysis, if a matter has molecular weight <500 Daltons will pass through freely, and molecular weight > 2000 Daltons will be opposite. These factors, along with secretion cycle of serum beta-crosslaps (highest in the morning and lowest in the afternoon), make concentration of serum beta-crosslaps in hemodialysis group higher than one in medical treatment group in the same time, similar objects and taking blood samples before filtering. Additionally, ultrafiltration technique with high-flux membrane - 20-50 liters per hour- allows drag substances with average and heavy molecular weight out of the body, leads their concentration after filtering is less than before filtering. Research by Alvarez et al, used ultrafiltration technique with cellulose triacetate membranes, showed that serum beta-crosslaps concentrations after hemodialysis decreased approximately 30% in compared with before. This study also detected molecular weight of beta- crosslaps range 1000-10000 Daltons. In contrast to the alkaline phosphatase, its molecular weight was about 85000-170000 Daltons. So it will not be filtered through the membrane and after filtration its levels will be risen about 16%. The process of dialysis affect concentrations of markers of bone turnover in patients with end-stage chronic kidney disease: molecular weight <500 Daltons are filtered freely, molecular weight > 2000 Daltons cannot pass through the membrane. Furthermore, the filtering process alters the extracellular fluid volume, changes the volume of the veins. In our study, patients with chronic kidney disease are maily treated by diffuse method. Thus, the concentration of serum beta-crosslaps in hemodialysis group is higher than one in medical treatment group is entirely corrected.

## **4.2. CORRELATIONS BETWEEN THE CONCENTRATION OF SERUM BETA-CROSSLAPS, CONCENTRATION OF PARATHYROID HORMONE WITH SOME FACTORS IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE**

### **4.2.1. The correlation between the concentration of serum beta-crosslaps and parathyroid hormone in end-stage chronic kidney disease patients**

Concentration of serum B-CTx is positive correlated to PTH concentrations in medical treatment group ( $r = 0.315$  and  $p = 0.01$ ). This correlation is statistically significant either analysis the result of hemodialysis group or the result of two CKD groups ( $r = 0.633$  and  $p < 0.005$ ). Our results are similar with many researchers on over the world and in Viet nam. The results of Alvarez and his colleagues showed that PTH level is correlated with serum  $\beta$ -CTx concentrations ( $r = 0.426$ ). Research by Okuno et al: serum  $\beta$ -CTx concentrations have a positive correlation with PTH concentrations ( $r = 0.6$  and  $p < 0.01$ ) and with total bone alkaline phosphatase concentration ( $r = 0.66$  and  $p < 0.01$ ). Inaba et al: PTH concentrations are correlated with serum  $\beta$ -CTx concentrations ( $r = 0.561$  and  $p < 0.001$ ) and with bone ALP ( $r = 0.414$  and  $p < 0.001$ ).

In medical treatment group, the correlation between PTH and serum beta-crosslaps is statistically significant but weak; in hemodialysis group, this correlation is significant statistically and strong. To explain to this result, we would note levels of PTH: the rate of patients who have PTH level increase was 26.23% in medical treatment group and 42.42% in hemodialysis group. This is consistent with theories of renal osteodystrophy. According to the type of this disease, PTH concentrations may be increased, normal or decreased. With the concentration of serum beta-crosslaps, nowadays, we have not had yet a consensus on the normal value of the concentration of serum beta-crosslaps for human; because of depending on gender, age and manufacturers. This is also similar with CKD patients. We consider the change of serum beta-crosslaps concentrations by comparing the average concentration of serum beta-crosslaps of patient and control group. The average concentration of serum beta-crosslaps in hemodialysis is the



highest and is higher than one in control group. Also, when considering the changes in the levels of serum beta-crosslaps through subclass concentrations of PTH: serum beta-crosslaps concentration decreases as the concentration of PTH from 150-300pg / ml, increases as concentrations of PTH 100-150 pg/ml and > 300 pg/ml. PTH is the biochemical markers reflecting the bone turnover, while serum beta-crosslaps only reflects the bone resorption. Thus, even if the concentration of PTH decreases, serum beta-crosslaps still increases. Therefore, in medical treatment group, the correlation between these two markers is statistically significant but weak. In hemodialysis group, the concentration of these markers also increase due to the dialysis technique and the hemodialysis duration. Prolonged increase in blood urea make the calcium-phosphorus balance ineffective, lead to prolonged increase PTH levels despite of serum calcium levels normal or increased. We can only diagnose the change of bone turnover by bone biopsy. However, this is an intervention procedure, only carried out on a number of patients, have some complications, and only reflects the bone structure in a point time. Meanwhile, using a combination of bone turnover markers, will reflect overall bone turnover process. This method is easy to implement, no contraindications, no complications and can do many times, reflect bone turnover in a stage. It is also our targets to do this subject: simluteous studying biochemical markers such as PTH, serum  $\beta$ -CTx and ALP to track in bone turnover in patients with chronic kidney disease.

#### **4.2.2. The correlation between the concentration of parathyroid hormone, serum beta-crosslaps with other factors in end-stage chronic kidney disease**

For a comprehensive view, we have analysed the multivariate regression model. In this analysis, beta-crosslaps and PTH were dependent variables.

##### ***4.2.2.1. The correlation between parathyroid hormone concentrations and other factors in end-stage chronic kidney disease patients***

- In medical treatment group: Sex, level of serum phosphorus, serum adjusted calcium levels and Ca x P product are independent

factors predicting an increase of PTH concentrations ( $p < 0.05$ ). Multivariate regression showed that PTH concentrations is positive correlated with Ca x P product ( $t = 2.55$ ) and is negative correlated with gender ( $t = -2.31$ ), is negative correlated with concentrations of serum phosphorus ( $t = -2.22$ ) and is negative correlated with adjusted serum calcium levels ( $t = -2.04$ ).

- In hemodialysis group: Age and total ALP concentration are independent factors predicting the increase of PTH concentrations ( $p < 0.05$ ). Multivariate regression showed that PTH concentrations is negative correlated with age ( $t = -2.58$ ) and is positive correlated with concentration of total ALP ( $t = 2.03$ )

- Group in chronic kidney disease patients (medical treatment and hemodialysis): Gender, level of total ALP and GFR are independent factors predicting the increase of PTH concentrations. The most significant variables are gender and concentration of total ALP ( $p < 0.001$ ). Multivariate regression showed that PTH concentration is positive correlated with concentration of total ALP ( $t = 3.29$ ) and is negative correlated with gender ( $t = -3.46$ ) and GFR ( $t = -2.32$ ).

Ghosh and colleagues had analysed in two groups of medical treatment and hemodialysis by multivariate regression, PTH concentration was a dependent variable and some independent variables such as age, disease duration, adjusted serum calcium, serum phosphorus, total ALP levels, serum creatinine levels and GFR. No correlation was found in medical treatment group. In hemodialysis group, adjusted serum calcium is correlated significantly and negative with PTH concentrations ( $p < 0.05$ ). In hemodialysis group, The author Inaba had found that only serum calcium levels had a significant negative correlation with PTH concentrations ( $p < 0.05$ ).

#### ***4.2.2.2. The correlation between the concentration of serum beta-crosslaps with other factors in patients with end-stage chronic kidney disease***

According to the regression equation, we have some remarks:

- Medical treatment group: serum phosphorus level, adjusted serum calcium levels, Ca x P product are the independent factors

predicting the increase of serum  $\beta$ -CTx concentrations ( $p < 0.05$ ). Multivariate regression showed concentrations of serum beta-crosslaps is positive correlated with serum Ca x P product ( $t = 2.58$ ) and is negative correlated with concentrations of serum phosphorus ( $t = -2.78$ ) and adjusted level of serum calcium ( $t = -2.67$ ).

- Hemodialysis group: Age, total ALP concentrations and GFR are independent factors predicting the increase of serum  $\beta$ -CTx concentrations; the age is the most significant variable ( $p < 0.001$ ). Multivariate regression showed that concentrations of serum beta-crosslaps is positive correlated with total ALP level ( $t = 3.19$ ); is negative correlated with age ( $t = -4.61$ ) and GFR ( $t = -2.75$ ).

- Group in chronic kidney disease patients (medical treatment and hemodialysis): Age, total ALP concentration, serum phosphorus and Ca x P product are independent factors predicting an increase of serum  $\beta$ -CTx concentration. A multivariate regression showed that concentration of serum beta-crosslaps is positive correlated with total ALP concentration ( $t = 3.94$ ) and Ca x P product ( $t = 2.16$ ); is negative correlated with age ( $t = -4.09$ ) and the concentration of serum phosphorus ( $t = -2.01$ ).

The models which predict an increase in the concentration of serum  $\beta$ -CTx have the same relatively at independent factors in each analyzed group: medical treatment, hemodialysis or CKD group. Specifically, the medical treatment group, serum phosphorus concentration, adjusted serum calcium level, Ca x P product are independent significantly factors. In hemodialysis group, total ALP level and GFR are independent significantly factors. In CKD group (medical treatment and hemodialysis), level of total ALP is also an independent significantly factor. These results suggest two problems. Firstly, we can be used independent variables such as levels of serum calcium, serum phosphorus levels, age, gender ... to predict the increase of serum  $\beta$ -CTx and PTH. Secondly, assaying total ALP level and other conventional tests should be performed routinely in patients with chronic renal failure to assess the calcium-phosphorus disorders, especially hemodialysis patients .

## CONCLUSION

By studying the concentration of serum beta-crosslaps and parathyroid hormone in 127 patients with end-stage chronic kidney disease treated conservatively and dialysis cycle, we have obtained some conclusions:

### **1. The concentration of serum beta-crosslaps and serum parathyroid hormone in patients with end-stage chronic kidney disease**

- The average concentration of serum beta-crosslaps was  $2.59 \pm 1.58$  ng / ml in hemodialysis group, higher than one in medical treatment group,  $2.010 \pm 0.919$  ng / ml; and was higher than one in control group,  $0.483 \pm 0.259$  ng / ml, the difference was statistically significant.

- Parathyroid hormone concentrations was  $324.64 \pm 287.23$  pg / ml in hemodialysis group, higher than one in medical treatment group,  $228.05 \pm 172.55$  pg / ml; and was higher than the control group,  $23.09 \pm 9.58$  pg / ml, the difference was statistically significant.

- Concentration of parathyroid hormone is  $\geq 100$  pg ml primarily in medical treatment group (81.97%) and hemodialysis group (74.24%).

- 32.79% in medical treatment group and 19.7% in hemodialysis group had parathyroid hormone levels from 150-300 pg/ml; 26.23% in medical treatment group and 42.42% in hemodialysis group had parathyroid hormone levels  $> 300$  pg/ml.

### **2. The relationship between the concentration of parathyroid hormone, serum beta-crosslaps with a number of clinical and subclinical factors in end-stage CKD patients**

- The concentration of parathyroid hormone had a positive correlation with the concentration of serum beta-crosslaps and total alkaline phosphatase level in the medical treatment group, hemodialysis group and a whole chronic kidney disease group.

- The concentration of parathyroid hormone had a positive correlation with serum phosphorus levels in hemodialysis group and a whole chronic kidney disease group.

- The concentration of serum beta-crosslaps had a positive correlation with the level of total alkaline phosphatase in hemodialysis group and a whole chronic kidney disease group.

- Adjusted serum calcium level had a negative correlation with concentration of serum phosphorus in medical treatment and hemodialysis group.

- In medical treatment group:

Parathyroid hormone levels =  $1772.30 - 191.80 \times \text{gender} - 371.20 \times \text{serum P level} - 424.90 \times \text{serum calcium level} + 208.39 \times \text{Ca} \times \text{P product}$

Concentration of serum beta-crosslaps =  $- 2.59 \times \text{concentration of serum phosphorus} - 3.108 \times \text{serum calcium level} \times 1.182 + \text{Ca} \times \text{P product}$

- In hemodialysis group:

Parathyroid hormone levels =  $- 8.68 \times \text{Age} + 1.30 \times \text{total alkaline phosphatase level}$

Concentration of serum beta-crosslaps =  $-0.08 \times \text{age} + 0.01 \times \text{total alkaline phosphatase level} - 1.30 \times \text{GFR}$

- A whole chronic kidney disease group:

Parathyroid hormone levels =  $- 151.02 \times \text{gender} + 1.30 \times \text{total alkaline phosphatase level} - 42.04 \times \text{GFR}$

Concentration of serum beta-crosslaps =  $6.22 - 0.02 \times \text{Age} + 0.008 \times \text{level of total alkaline phosphatase} - 1.65 \times \text{serum phosphorus levels} + 0.81 \times \text{Ca} \times \text{P product}$

## **RECOMMENDATIONS**

Through the results of this study, we propose some recommendations as follow:

1. Need to expand the sample size to study PTH levels and serum beta-crosslaps in patients with stage 5 chronic kidney disease on many other subjects: conservative treatment, hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplantation. Then, we would have a more comprehensive review of PTH levels and serum beta-crosslaps in CKD group.

2. Research concentrations of PTH and serum beta-crosslaps CKD before end-stage, to be able to find earlier the change of marker concentrations, disorders of bone turnover; as well as earlier treatment.

# LIST TOPICS OF SCIENTIFIC PUBLICATION

1. Nguyen Hoang Thanh Van and Vo Tam (2010), “Studying the correlation between bone mass density and concentration of total alkaline phosphatase in end-stage chronic kidney disease patients with medical treatment”, Vietnam Association of Internal Medicine, ISSN 1859-1884, pp. 146-149.
2. Nguyen Hoang Thanh Van , Vo Tam and Pham Nhu The (2013), “Studying concentraion of serum beta-crosslaps in end-stage chronic kidney disease”, Journal of medicine and pharmacy, Hue university of medicine and pharmacy, ISSN 1859-3836, pp. 62-67.
3. Nguyen Hoang Thanh Van, Vo Tam (2015), “Studying concentraion of serum beta-crosslaps and bone mass density in end-stage chronic kidney disease without hemodialysis”, Journal of medicine and pharmacy, Hue university of medicine and pharmacy, ISSN 1859-3836, pp. 62-67.