

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

NGUYỄN THANH MINH

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

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HUẾ - 2021

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

NGUYỄN THANH MINH

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

Ngành: NỘI KHOA

Mã số : 9 72 01 07

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. VÕ TAM

HUẾ - 2021

Lời Cảm Ơn

Trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án, tôi đã nhận được sự hướng dẫn, giúp đỡ tận tình của Quý Thầy cô, Quý đồng nghiệp, gia đình và bạn bè. Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tôi xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành đến:

Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế đã chấp thuận và tạo điều kiện cho tôi làm nghiên cứu sinh tại Đại học Huế.

Ban Đào tạo và CTSV Đại học Huế, Phòng Đào tạo sau Đại học, Bộ môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi được thực hiện luận án này.

Ban Giám đốc Bệnh viện Quận 2 Thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện cho tôi theo học tại Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến GS.TS. Võ Tam, nguyên Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y - Dược, là người Thầy mẫu mực, quý kính, đã trực tiếp hướng dẫn và dành nhiều thời gian tận tình dìu dắt tôi trên con đường làm công tác khoa học.

Giáo sư Trần Hữu Dàng, nguyên Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y - Dược, Phó Giáo sư Hoàng Bùi Bảo, Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y - Dược đã hướng dẫn, góp ý những vấn đề liên quan để hoàn thiện nội dung luận án này.

Quý Giáo sư, Phó Giáo sư, Tiến sĩ, Quý Thầy, Cô giáo Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế đã tận tình giảng dạy, giúp đỡ cho tôi học tập và hoàn thành luận án.

Thư viện Trường Đại học Y - Dược Huế đã giúp đỡ nhiều tài liệu và thông tin quý giá.

Xin chân thành cảm ơn Quý bệnh nhân, những người tình nguyện đã cho tôi lấy mẫu nghiệm để nghiên cứu, hoàn thành luận án này. Một phần không nhỏ của thành công luận án là nhờ sự giúp đỡ, động viên của gia đình, đồng nghiệp đã sẵn sàng tạo mọi điều kiện thuận lợi, dành cho tôi sự ủng hộ nhiệt tình trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Kính gửi đến tất cả Quý Cơ quan, Quý Thầy Cô và mọi người với lòng biết ơn vô hạn.

Huế, tháng 4 năm 2021

Nguyễn Thanh Minh

LỜI CAM ĐOAN

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

Tác giả luận án

Nguyễn Thanh Minh

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AAC	:	Abdominal Aorta Calcification Scoring Chỉ số Canxi hóa động mạch chủ bụng.
Beta 2 M	:	Beta 2 microglobulin
BMI	:	Body Mass Index Chỉ số khối cơ thể
BMD	:	Bone mineral density Mật độ xương
BN	:	Bệnh nhân
BTM	:	Bệnh thận mạn
BTM - GĐC	:	Bệnh thận mạn – giai đoạn cuối
Canxi HC	:	Canxi hiệu chỉnh
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Hợp tác dịch tễ học về bệnh thận mạn
CKD-MBD	:	Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder Rối loạn xương và khoáng xương do bệnh thận mạn
CS	:	Cộng sự
CSTL	:	Cột sống thắt lưng
CXD	:	Cổ xương đùi
ĐLC	:	Độ lệch chuẩn
ĐTNC	:	Đối tượng nghiên cứu
DEXA	:	Dual – energy X-ray absorptiometry Phép đo độ hấp phụ tia X năng lượng kép
ĐTĐ	:	Đái tháo đường
ESRD	:	End Stage Renal Disease Bệnh thận mạn giai đoạn cuối

ECLIA	:	Electro – chemiluminescence immunoassay Kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang
FGF-23	:	Fibroblast Growth Factor-23 Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23
G5 D	:	Grade 5 Dialysis Giai đoạn 5 có lọc máu.
G5 T	:	Grade 5 Transplantation Giai đoạn 5 có Ghép thận.
HSTTcre	:	Hệ số thanh thải creatinin
HATT	:	Huyết áp tâm thu
HATTr	:	Huyết áp tâm trương
iPTH	:	intact PTH PTH nguyên vẹn
KDIGO	:	Kidney Disease: Improving Global Outcomes Hội đồng quốc tế về cải thiện những kết cục toàn diện của bệnh thận
K/DOQI	:	Kidney / Dialysis Outcomes Quality Initiative: Hội đồng lượng giá những kết cục bệnh thận/ lọc máu.
KS	:	Kauppila score. Thang điểm Kauppila
KTC	:	Khoảng tin cậy
LMCK	:	Lọc máu chu kỳ
MĐX	:	Mật độ xương
MLCT	:	Mức lọc cầu thận
NKF	:	National Kidney Foundation Hội thận quốc gia Hoa kỳ
NC	:	Nghiên cứu

OR	:	Odd ratio Tỷ suất chênh
PTH	:	Parathyroid hormone Hormon tuyến cận giáp
RAAS	:	Renin-Angiotensin-Aldosterone-System Hệ thống renin- angiotensin- aldosteron
RLKX-BTM	:	Rối loạn khoáng xương–bệnh thận mạn
ROD	:	Renal osteodystrophy Loạn dưỡng xương do thận
RR	:	Relative risk Nguy cơ tương đối
TB	:	Trung bình
TBXĐ	:	Toàn bộ xương đùi
TGLM	:	Thời gian lọc máu
THA	:	Tăng huyết áp
TMV	:	Turnover Mineral Volume classification Phân loại chu chuyển xương, khoáng hóa và thể tích
XĐ	:	Xương đùi
WHO	:	World Health Organization Tổ chức y tế thế giới

MỤC LỤC

Trang

Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Danh mục các chữ viết tắt	
Mục lục	
Danh mục bảng	
Danh mục hình ảnh	
Danh mục sơ đồ	
Danh mục biểu đồ	
MỞ ĐẦU	1
1. Tính cấp thiết của đề tài	1
2. Mục tiêu nghiên cứu	2
3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn	3
4. Đóng góp của đề tài	3
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Bệnh thận mạn - lọc máu chu kỳ	4
1.2. Rối loạn khoáng và xương ở bệnh thận mạn và lọc máu chu kỳ.....	10
1.3. Các nghiên cứu trong và ngoài nước có liên quan	26
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.1. Đối tượng nghiên cứu	34
2.2. Phương pháp nghiên cứu	36
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu.....	54
2.4. Sơ đồ nghiên cứu	55
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	56
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	56
3.2. Kết quả về khoáng xương, mật độ xương và canxi hóa mạch máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ.....	59

3.3. Kết quả liên quan giữa các rối loạn khoáng xương, xương với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ	68
Chương 4. BÀN LUẬN	92
4.1. Bàn luận về các đặc điểm đối tượng nghiên cứu	92
4.2. Bàn luận về khoáng xương, mật độ xương và canxi hóa mạch máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ	98
4.3. Bàn luận về liên quan giữa rối loạn khoáng xương, xương với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ	111
4.4. Hạn chế của đề tài	122
KẾT LUẬN	123
KIẾN NGHỊ	125
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CÓ LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán BTM theo KDIGO 2012	5
Bảng 1.2. Phân giai đoạn bệnh thận mạn theo mức lọc cầu thận của KDIGO 2012 ..	6
Bảng 1.3. Hệ thống phân loại TMV.....	20
Bảng 2.1. Phân giai đoạn BTM theo KDIGO 2012.....	35
Bảng 2.2. Tiêu chuẩn đánh giá béo phì dựa vào BMI cho người Châu Á trưởng thành.....	37
Bảng 2.3. Phân độ tăng huyết áp theo khuyến cáo chẩn đoán và điều trị của Hội tăng Huyết áp Việt Nam và Hội Tim mạch Việt Nam VNHA/VSH 2018	39
Bảng 2.4. Chẩn đoán và phân chia mức độ thiếu máu (K/DOQI 2003).....	40
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu	56
Bảng 3.2. Chỉ số nhân trắc của đối tượng nghiên cứu	57
Bảng 3.3. Thời gian đã lọc máu của bệnh nhân lọc máu chu kỳ.	57
Bảng 3.4. Huyết áp của của bệnh nhân lọc máu chu kỳ.	58
Bảng 3.5. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa cơ bản của đối tượng nghiên cứu. .	58
Bảng 3.6. Tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.....	59
Bảng 3.7. Nồng độ trung bình các yếu tố khoáng xương của đối tượng nghiên cứu	59
Bảng 3.8. Phân loại rối loạn canxi máu theo KDIGO của nhóm LMCK.....	60
Bảng 3.9. Phân loại rối loạn phospho máu theo KDIGO của nhóm LMCK...	60
Bảng 3.10. Phân loại tích canxi x phospho máu theo K/DOQI của nhóm LMCK...	60
Bảng 3.11. Phân loại PTH máu theo KDIGO ở nhóm bệnh nhân LMCK	60
Bảng 3.12. Phân nhóm nồng độ vitamin D máu theo KDIGO của ĐTNC	61
Bảng 3.13. Phân nhóm nồng độ nhôm máu theo KDOQI của ĐTNC	61
Bảng 3.14. Phân nhóm nồng độ Beta 2 microglobulin máu theo thời gian lọc máu của KDOQI.....	62

Bảng 3.15. Rối loạn các chỉ số khoáng xương theo KDIGO ở nhóm LMCK	62
Bảng 3.16. Tỷ lệ bệnh nhân đạt tiêu chuẩn các chỉ số khoáng xương theo KDIGO ở nhóm LMCK	63
Bảng 3.17. Mật độ xương trung bình đo ở cột sống thắt lưng, toàn bộ xương đùi, cổ xương đùi ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.	63
Bảng 3.18. Mật độ xương phân theo giới ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.....	64
Bảng 3.19. Mật độ xương phân theo độ tuổi ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ....	64
Bảng 3.20. Tỷ lệ loãng xương theo WHO dựa vào mật độ xương tại từng vị trí đo ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.....	65
Bảng 3.21. Tỷ lệ loãng xương theo tiêu chuẩn của WHO ở bệnh nhân LMCK...	65
Bảng 3.22. Mật độ xương tại CSTL theo tiêu chuẩn WHO ở nhóm LMCK.	65
Bảng 3.23. Mật độ xương tại toàn bộ XĐ theo WHO ở nhóm LMCK.	66
Bảng 3.24. Mật độ xương tại CXĐ theo tiêu chuẩn WHO ở nhóm LMCK...	66
Bảng 3.25. Canxi hóa động mạch chủ bụng ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.....	66
Bảng 3.26. Canxi hóa động mạch chủ bụng phân theo giới tính ở bệnh nhân LMCK.....	67
Bảng 3.27. Canxi hóa động mạch chủ bụng phân theo nhóm tuổi ở bệnh nhân LMCK.....	67
Bảng 3.28. Mật độ xương phân theo canxi hóa động mạch chủ bụng ở bệnh nhân LMCK.....	67
Bảng 3.29. Tương quan giữa nồng độ các khoáng xương với các yếu tố lâm sàng. .	68
Bảng 3.30. Tương quan giữa khoáng xương với các yếu tố cận lâm sàng.....	69
Bảng 3.31. Tương quan giữa các yếu tố khoáng xương với nhau ở bệnh nhân LMCK.....	70
Bảng 3.32. Hồi quy đơn biến nồng độ canxi máu với các biến số nghiên cứu ...	71
Bảng 3.33. Hồi quy đơn biến giữa phospho máu với biến số nghiên cứu.....	72
Bảng 3.34. Hồi quy đơn biến giữa PTH máu với các biến số nghiên cứu	73
Bảng 3.35. Hồi quy đơn biến giữa Vitamin D máu với các biến số nghiên cứu...	74

Bảng 3.36. Hồi quy đơn biến giữa nhôm máu với các biến số nghiên cứu....	75
Bảng 3.37. Hồi quy đơn biến giữa beta 2 microglobulin máu với biến số nghiên cứu (định lượng).....	76
Bảng 3.38. Tương quan giữa mật độ xương và một số yếu tố lâm sàng	77
Bảng 3.39. Tương quan giữa mật độ xương và một số yếu tố cận lâm sàng ...	77
Bảng 3.40. Tương quan giữa mật độ xương và một số yếu tố cận lâm sàng (tt)....	78
Bảng 3.41. Hồi quy logistic đơn biến giữa MĐX tại CSTL với các biến số ...	78
Bảng 3.42. Phân tích hồi quy logistic đa biến giữa MĐX tại CSTL với các yếu tố tuổi, giới, albumin, canxi, PTH máu.	79
Bảng 3.43. Hồi quy logistic đơn biến giữa MĐX tại CXĐ với các biến số ...	80
Bảng 3.44. Phân tích hồi quy logistic đa biến giữa MĐX tại CXĐ với tuổi, giới, albumin, phospho, tích Ca x P, PTH, Vitamin D và nhôm ...	81
Bảng 3.45. Hồi quy logistic đơn biến giữa MĐX tại TBXĐ với các biến số	82
Bảng 3.46. Phân tích hồi quy logistic đa biến giữa MĐX tại toàn bộ XĐ với tuổi, giới, albumin, phospho, canxi và PTH máu.....	83
Bảng 3.47. Liên quan giữa loãng xương và một số yếu tố lâm sàng.....	84
Bảng 3.48. Liên quan giữa loãng xương và một số yếu tố cận lâm sàng	85
Bảng 3.49. Hồi quy đơn biến giữa loãng xương và các biến số.....	86
Bảng 3.50. Phân tích hồi quy logistic đa biến giữa loãng xương với nhóm tuổi, giới, albumin, canxi, phospho và PTH.....	87
Bảng 3.51. Liên quan giữa canxi hóa động mạch chủ bụng và các biến số ...	88
Bảng 3.52. Hồi quy đơn biến giữa canxi hoá ĐMC bụng với các biến số	89
Bảng 3.53. Hồi quy logistic đa biến giữa canxi hoá ĐMC bụng với tuổi, giới, TGLM, huyết áp, Ca, beta 2 MC, MĐX-CSTL, MĐX-CXĐ và MĐX-TBXĐ.....	90

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Trang

- Hình 1.1. Hình ảnh X Quang bụng chụp nghiêng minh họa bệnh nhân có canxi hóa động mạch chủ bụng (A) và không có canxi hóa động mạch chủ bụng (B)..... 22
- Hình 2.1. Thang điểm Kauppila được tính cho 4 đoạn riêng biệt từ L1-L4
- Hình 2.2. Ví dụ thang điểm Kauppila được tính cho hình 2.1 này AAC là 1552

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Trang

- Sơ đồ 1.1. Sự điều hòa hormon tuyến cận giáp. 12

MỞ ĐẦU

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

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

Điều trị bệnh thận mạn giai đoạn cuối cho đến nay đã có nhiều tiến bộ nhưng vẫn còn đòi hỏi trang bị kỹ thuật và chi phí lớn. Ngày nay, với sự phát triển của các biện pháp điều trị thay thế thận suy như thẩm phân phúc mạc, lọc máu chu kỳ, ghép thận nên thời gian sống cũng như chất lượng sống của những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn cuối đã được cải thiện rõ rệt so với trước đây [4]. Cũng từ đó những biến chứng của bệnh thận mạn (BTM) nhưng không kiểm soát được bằng các phương pháp thẩm phân, lọc máu sẽ xuất hiện nhiều hơn, trong đó có các biến chứng liên quan đến suy giảm chức năng thận, vai trò của thận đối với chuyển hóa xương.

Loạn dưỡng xương do thận là biến chứng xương do thận đã được Liu & Chu mô tả từ năm 1942, là hậu quả của cường cận giáp thứ phát sau suy giảm chức năng thận, làm cho tiên lượng của bệnh nhân bệnh thận mạn trở nên xấu hơn vì nguy cơ gãy xương cao do nhuyễn xương, viêm xương xơ nang và loãng xương [92]. Các nghiên cứu tiếp theo đã làm sáng tỏ thêm vai trò các khoáng xương và một số chất khác như canxi, phospho, PTH, vitamin D, nhôm, beta 2 microglobulin, phosphatase kiềm, beta-Crosslaps, FGF-23,... liên quan đến các rối loạn xương kể trên ở bệnh thận mạn, lọc máu chu kỳ. Bên cạnh đó, những rối loạn về khoáng xương sẽ dẫn đến tình trạng lắng đọng khoáng xương, nhất là canxi, gây nên tổn thương các tổ chức ngoài xương (van tim, mạch máu, cơ, khớp, da...), trong số này quan trọng là canxi hóa mạch máu vì gây nên các biến cố tim mạch...

Từ những nghiên cứu về mối liên quan giữa các bất thường khoáng xương (sinh hóa), bất thường về xương, canxi hóa mạch máu hoặc mô mềm với nhau, nên năm 2005 Hội đồng về cải thiện kết quả toàn diện về bệnh thận (KDIGO), một tổ chức của Hội thận học quốc tế, đã đưa ra thuật ngữ và định nghĩa mới để áp dụng trên toàn thế giới về rối loạn xương và khoáng xương do Bệnh thận mạn (RLXVKX- BTM) [51]. Năm 2009, lần đầu tiên KDIGO đưa ra 39 khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị về Bệnh thận mạn - rối loạn xương và khoáng xương. Năm 2017, KDIGO tiếp tục cập nhật với điều chỉnh 15 trên tổng số 39 khuyến cáo của năm 2009 với mục đích phát hiện và điều trị sớm, tích cực các bất thường khoáng xương và xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn, lọc máu chu kỳ [51], [52], điều này đã nói lên rằng nghiên cứu rối loạn xương và khoáng xương do Bệnh thận mạn là cấp thiết và đáng quan tâm.

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

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

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

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

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

3.1. Ý nghĩa khoa học

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

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

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

4. ĐÓNG GÓP CỦA ĐỀ TÀI

Là đề tài đầu tiên nghiên cứu, đánh giá một cách toàn diện ở cả 3 lĩnh vực về rối loạn khoáng xương, mật độ xương, loãng xương và canxi hóa động mạch chủ bụng ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu theo phân loại của KDIGO 2017 tại Việt Nam qua số liệu của 1 trung tâm lọc máu.

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

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. BỆNH THẬN MẠN- LỌC MÁU CHU KỲ

1.1.1. Dịch tễ học bệnh thận mạn

Theo thống kê của tổ chức khảo sát đánh giá sức khỏe và dinh dưỡng Hoa Kỳ (NHANES) tỷ lệ bệnh nhân bệnh thận mạn ngày càng tăng trong những năm gần đây. Với 5000 người tham gia trong nghiên cứu của NHANES, tỷ lệ mắc BTM ở người lớn từ 20 tuổi trở lên qua các năm từ 1999 đến 2014 phân theo giai đoạn 1-2 và giai đoạn 3- 5 tại Hoa Kỳ như sau: từ năm 1999-2002 : 13,9% và 5,8% , từ năm 2003-2006 : 14,4% và 6,8% , từ năm 2007-2010 : 13,4% và 6,4%, từ năm 2011-2014: 14,8% và 7,2% [33]. Tại Canada, theo Arora Paul MSc và cộng sự ghi nhận tỷ lệ BTM giai đoạn 3-5 mới mắc hàng năm chiếm khoảng 12,5% dân số trong khoảng thời gian từ năm 2007 – 2009 [85]. Tại Ấn Độ, tỷ lệ hiện mắc BTM các giai đoạn năm 2015 là 6,3% thường gặp nhiều nhất là công nhân ở các vùng nông thôn và nguyên nhân thường gặp do biến chứng của bệnh đái tháo đường và tăng huyết áp.

Năm 2009, theo một báo cáo tại Hàn Quốc cho thấy tỷ lệ bệnh nhân BTM càng lúc càng tăng, tỷ lệ hiện mắc bệnh thận mạn tại Hàn Quốc là 8,2% [84].

Tác giả Sidney C.W Tang và cs (năm 2019) tập hợp số liệu 17 Quốc gia thuộc châu Á (50 quốc gia) đã đưa ra bức tranh toàn cảnh về tình hình mắc bệnh thận, số lượng bệnh nhân điều trị thay thế thận và tỷ lệ bệnh nhân được điều trị thay thế thận trên 1 triệu dân. Theo các tác giả này, Châu á có 4,4 tỷ dân, chiếm 60% tổng dân số thế giới. Số liệu về BTM và điều trị thay thế thận ở một số Quốc gia như sau: Ở Trung quốc, tỷ lệ mắc BTM là 10,8% dân, có 524.467 bệnh nhân lọc máu và 86.344 bệnh nhân lọc màng bụng. Ở Hồng Kông, có 10.258 bệnh nhân điều trị thay thế thận và tỷ lệ là 1388/1 triệu dân.

Ở Đài Loan, có 81.340 bệnh nhân thay thế thận và tỷ lệ là 3392/1 triệu dân. Ở Nhật, có 330.000 bệnh nhân điều trị thay thế thận và tỷ lệ là 2599/1 triệu dân. Ở Hàn Quốc, có 93.884 bệnh nhân điều trị thay thế thận và tỷ lệ là 1816/1 triệu dân. Ở Singapore, có 8166 bệnh nhân điều trị thay thế thận và tỷ lệ là 1596/1 triệu dân. Ở Malaysia, có 41.525 bệnh nhân điều trị thay thế thận và tỷ lệ là 1345/1 triệu dân. Ở Thái Lan, có 85.848 bệnh nhân điều trị thay thế thận và tỷ lệ là 130/1 triệu dân. Ở Ấn độ, có 174.000 bệnh nhân điều trị thay thế thận và tỷ lệ là 134/1 triệu dân... [95]

1.1.2. Chẩn đoán bệnh thận mạn

1.1.2.1. Định nghĩa, chẩn đoán

Bệnh thận mạn (BTM) 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/ $1,73$ m² [26].

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán BTM theo KDIGO 2012 [81]

Dấu ấn tổn thương thận (≥ 1 dấu ấn)	- Albumin niệu (albumin niệu ≥ 30 mg/24 giờ; tỉ lệ albumin/ creatinine ≥ 30 mg/g hoặc 3 mg/mmol)
	- Bất thường về cận lẳng nước tiểu.
	- Rối loạn điện giải hoặc các bất thường khác do bệnh lí ống thận.
	- Bất thường phát hiện bằng mô học.
	- Bất thường về cấu trúc phát hiện bằng hình ảnh học
	- Tiền sử ghép thận.
Giảm mức lọc cầu thận	< 60 ml/phút/ $1,73$ m ² da (MLCT giai đoạn 3a-5)

1.1.2.2. Phân loại giai đoạn bệnh thận mạn

Bảng 1.2. Phân giai đoạn bệnh thận mạn theo mức lọc cầu thận của KDIGO 2012

Độ MLCT	MLCT (ml/phút/ 1,73m²)	Mô tả
GĐ1	≥ 90	Bình thường hoặc cao
GĐ2	60 - 89	Giảm nhẹ
GĐ3a	45 - 59	Giảm nhẹ-trung bình
GĐ3b	30-44	Giảm trung bình-nặng
GĐ4	15 - 29	Giảm nặng
GĐ5	< 15	Suy thận giai đoạn cuối

Theo khuyến cáo của KDIGO 2012, mức lọc cầu thận được tính theo công thức CKD-EPI 2009 [50][81].

1.1.3. Bệnh thận mạn giai đoạn cuối

Bệnh thận mạn giai đoạn cuối (*end stage renal disease, ESRD*) là bệnh thận mạn giai đoạn 5 theo phân loại của KDIGO, đây là giai đoạn nặng nhất của bệnh thận mạn (BTM) với mức lọc cầu thận (MLCT) < 15mL/ph/1,73 m², biểu hiện bằng hội chứng tăng urê máu, và tình trạng này có thể sẽ gây tử vong nếu không được điều trị thay thế thận [4]. Hội chứng tăng urê máu là một hội chứng lâm sàng và cận lâm sàng, gây ra do sự gia tăng của urê huyết thanh, Tuy nhiên, khi người bệnh bị suy giảm chức năng thận (cấp hoặc mạn) thì không những chỉ tăng urê máu mà còn tăng hơn 100 sản phẩm có nguồn gốc nitơ khác trong máu như peptide, aminoacid, creatinin... vì vậy, thuật ngữ chính xác hơn gọi là “hội chứng tăng azote máu”. Do không phải tất cả các sản phẩm có nguồn gốc nitơ nào cũng đo đạc được, nên cho đến nay, urê và creatinin tăng đồng nghĩa với sự tăng các sản phẩm azote khác.

1.1.4. Lọc máu chu kỳ

Lọc máu chu kỳ, còn được gọi là thận nhân tạo, là 1 trong 3 phương pháp điều trị bệnh thận mạn gian đoạn cuối. So với lọc màng bụng, ghép thận thì lọc máu chu kỳ là phương pháp được sử dụng nhiều nhất ở các nước trên thế giới [4].

1.1.4.1. Nguyên lý

Các nguyên lý lọc máu (thẩm phân máu) là dòng máu chảy ở một bên của màng bán thấm và dịch lọc chảy ngược chiều ở mặt còn lại. Các lỗ lọc của màng bán thấm cho phép nước và chất có trọng lượng phân tử nhỏ từ khoang máu qua khoang dịch lọc, những chất có trọng lượng phân tử lớn như protein và các tế bào máu được giữ lại trong máu. Vận chuyển nước và các chất hòa tan qua màng tế bào có thể xảy ra bằng cách khuếch tán và siêu lọc [4].

- *Sự khuếch tán*: là quá trình chuyển dịch các chất hòa tan qua lại hai phía màng bán thấm dưới ảnh hưởng của chênh lệch nồng độ. Mức độ trao đổi một chất hoà tan phụ thuộc vào hệ số khuếch tán của chất đó qua màng và trở kháng của máu, màng lọc và dịch lọc. Màng lọc có sức đề kháng cao nếu màng dày và lỗ lọc có kích thước nhỏ. Tốc độ trao đổi của một chất phụ thuộc vào trọng lượng phân tử của chất đó, trọng lượng phân tử càng nhỏ sự trao đổi xảy ra càng nhanh.

- *Siêu lọc*: người ta dùng biện pháp làm tăng áp lực thủy tĩnh ở khoang máu cao hơn áp lực thủy tĩnh trong khoang dịch nên nước được vận chuyển từ khoang máu qua màng lọc ra dịch lọc (dịch thẩm phân) kéo theo các chất hòa tan để loại ra ngoài.

- *Cơ chế hấp phụ màng*: các chất hoà tan có thể được lấy đi không chỉ nhờ khuếch tán hay lọc mà còn qua cơ chế hấp phụ của chính màng lọc hoặc bằng các chất hấp phụ. Hấp phụ bằng màng lọc là hiện tượng các chất hòa tan bám dính vào màng lọc khi máu đi qua màng. Chỉ có các loại màng lọc tổng hợp mới có khả năng hấp phụ (mức độ hấp phụ tùy theo cấu trúc và diện tích của màng). Khi màng lọc đã bị các phân tử “độc chất” lấp đầy (bão hòa) thì cần thiết phải thay mới vì không còn tác dụng.

Hấp phụ bằng các chất hấp phụ (than hoạt và/hoặc resin) được thực hiện nhờ việc dẫn dòng máu hoặc dịch thể (huyết tương, albumin) tiếp xúc trực tiếp (tưới – perfusion) vào các cột chất hấp phụ, khi đó các chất độc (nội sinh

hoặc ngoại sinh) loại gắn kết với protein hoặc tan trong mỡ mà bình thường không thể lọc bỏ bằng các cơ chế khác sẽ được hấp phụ bằng lực tác động vật lý (lực hút tĩnh điện) và phản ứng hoá học.

1.1.4.2. Hoạt động kỹ thuật của lọc máu chu kỳ

Máu của bệnh nhân được chống đông bằng heparin, được bơm vào bộ lọc với tốc độ từ 200- 400 ml/phút, dịch lọc với nhiệt độ 37⁰C và bơm vào khoang đối diện với máu theo chiều ngược lại, với tốc độ 500 - 800 ml/phút để hệ số thanh lọc urê từ 200 - 350 ml/ phút, β_2 microglobulin từ 20 - 25 ml/phút. Hiệu quả của việc lọc phụ thuộc vào tốc độ máu, dịch lọc qua bộ lọc và đặc tính của bộ lọc. Với đa số bệnh nhân bệnh thận mạn đòi hỏi cần lọc máu từ 9 - 12 giờ/ tuần và thường được chia làm ba lần chạy bằng nhau. Đánh giá hiệu quả lọc máu của thận nhân tạo dựa vào hai phương pháp: tỷ lệ phần trăm giảm urê máu và chỉ số Kt/V. Lọc máu được gọi là có hiệu quả tốt khi giá trị của Kt/V trong khoảng 1,2 - 1,4. Chỉ số Kt/V là một công thức toán học liên quan đến URR (số phần trăm urê giảm sau mỗi lần điều trị), và thực chất chỉ là một cách biến đổi khác nhưng Kt/V có tính đến 2 yếu tố khác:

- + Lượng urê phát sinh trong quá trình lọc máu.
- + Lượng urê được loại bỏ cùng với nước rút ra trong khi lọc máu.

Công thức Kt/V chính xác hơn URR trong việc tính lượng urê được loại bỏ trong quá trình lọc máu, do Kt/V tính cả lượng urê được rút ra cùng với nước [4].

1.1.4.3. Chỉ định lọc máu chu kỳ

Trừ khi người bệnh từ chối, hầu hết người bệnh BTM giai đoạn cuối với lâm sàng của hội chứng tăng urê huyết (thường xảy ra khi độ thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút/ 1,73m² da, hoặc sớm hơn ở người bệnh đái tháo đường) đều có chỉ định điều trị thay thế thận trong đó có lọc máu chu kỳ được xem là một lựa chọn đầu tiên [4].

Mặt khác, các chỉ định của lọc máu chu kỳ ngoài hội chứng tăng urê máu trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối còn gồm:

- Tăng kali máu không đáp ứng với điều trị nội khoa.
- Toan chuyển hóa nặng (khi việc dùng HCO_3 có thể sẽ gây quá tải tuần hoàn).
- Quá tải tuần hoàn, phù phổi cấp không đáp ứng với điều trị nội khoa.
- Suy dinh dưỡng tiến triển không đáp ứng với can thiệp dinh dưỡng.
- Mức lọc cầu thận từ 5-10ml/ph/1,73 m² nhưng chưa có triệu chứng.

1.1.4.4. Chống chỉ định lọc máu chu kỳ cho từng buổi lọc

- Rối loạn đông chảy máu nặng.
- Không tạo được đường mạch máu (FAV, catheter...) để lọc máu.
- Suy tim nặng.
- Trụy mạch, rối loạn nhịp tim nặng.

1.1.4.5. Biến chứng của mỗi buổi lọc

- Hạ huyết áp/tăng huyết áp
- Co rút cơ
- Chảy máu
- Hội chứng rối loạn cân bằng khi lọc máu
- Rối loạn nhịp tim và đau ngực
- Ngừng tim.
- Hội chứng lần lọc đầu tiên (first-use syndrome)

Phản ứng dạng phản vệ với quả lọc có cuprophane, phản ứng dạng phản vệ với màng lọc polyacrylonitrile ở bệnh nhân có sử dụng thuốc ức chế men chuyển.

- Các biến chứng liên quan đến thành phần nước, dịch lọc và tuần hoàn ngoài cơ thể (tiếp xúc với lượng dịch lọc lớn 120 đến 200 lít mỗi buổi lọc)

- Nhiễm độc các độc chất trong xử lý dịch lọc gồm: chloramine (tan máu), đồng (thiếu máu), nhôm, fluoride

- Biến chứng nhiễm trùng: Endotoxin (gây sốt) trong dịch lọc bị nhiễm bẩn, lây nhiễm chéo (viêm gan B, viêm gan C, HIV...) [4].

1.1.4.6. Biến chứng lâu dài

- Bệnh tim mạch
- Suy dinh dưỡng protein-năng lượng
- Dị hóa do lọc máu
- Thay đổi hormone (PTH, insulin, GH, prolactin, hormone giáp, trục hạ đồi – tuyến yên – thượng thận)
- Nhiễm trùng và miễn dịch
- Loạn dưỡng xương do thận, canxi hóa mạch máu và mô mềm (trình bày trong phần sau).

1.2. RỐI LOẠN KHOÁNG VÀ XƯƠNG Ở BỆNH THẬN MẠN VÀ LỌC MÁU CHU KỲ

1.2.1. Chức năng thận và chuyển hóa khoáng xương

1.2.1.1. Các dạng canxi bình thường trong cơ thể

Canxi là nguyên tố đứng thứ 5 sau carbon, hydro, oxy, nitơ mà cơ thể không thể tự tổng hợp được phải bổ sung từ bên ngoài. Canxi là một yếu tố quan trọng trong cơ thể, chiếm 2% trọng lượng cơ thể. Ở người lớn có khoảng 1400g canxi trong đó 99% ở xương, răng; 1% còn lại là ở trong máu, dịch gian bào, cơ và mô, chỉ khoảng 0,03% ở trong huyết tương [88].

Ở huyết tương canxi tồn tại dưới 3 dạng:

- Canxi gắn protein khoảng: 4,6 mg/dL
- Phức hợp canxi (muối citrate, carbonate và phospho) khoảng: 0,6 mg/dl
- Canxi ion hoá khoảng: 4,8 mg/dL.

Canxi ion hoá là thành phần có hoạt tính sinh học, nồng độ bình thường ở mức 4.7 đến 5.2 mg/dL (1.17 tới 1.3 mmol/L) [3][79].

1.2.1.2. Chuyển hoá bình thường phospho trong cơ thể

Phospho có vai trò rất quan trọng trong tế bào như tham gia cấu tạo màng tế bào, dự trữ năng lượng, vận chuyển các chất trong tế bào, đặc

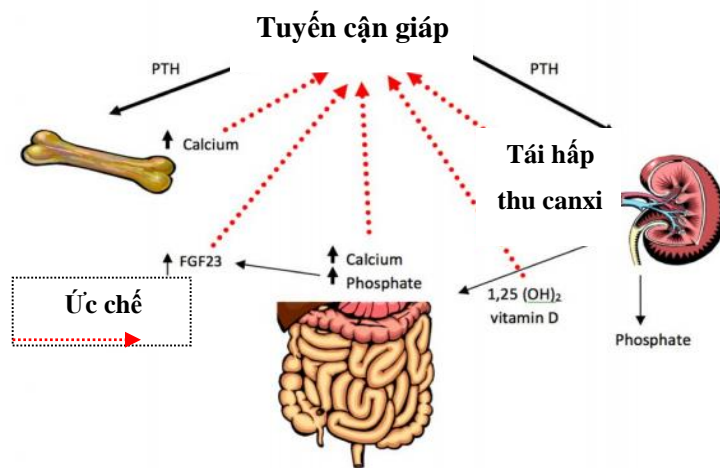
biệt phospho còn có vai trò trong sản xuất ATP, là chất cần thiết cho mọi hoạt động của tế bào. Phospho tham gia cấu tạo ADN, ARN, giúp cho hồng cầu sản xuất 2, 3 diphosphoglycerat cần cho quá trình giải phóng oxy từ hemoglobin.

Phospho máu tồn tại dưới 2 dạng: hữu cơ và vô cơ. Phospho hữu cơ chủ yếu là Phospho-lipid. Khoảng 80% phospho vô cơ là loại siêu lọc được. Ở người lớn bình thường nồng độ phospho máu thay đổi từ 2,5 - 4 mg/dL. Khoảng 50-65% phospho trong thức ăn được hấp thu phần ở hồng tràng. Hấp thu phospho có thể bị giảm bởi nồng độ canxi máu cao hoặc uống thuốc kháng acid: nhôm hydroxyd kết hợp với phospho dẫn đến giảm hấp thu. Phospho được đào thải qua đường nước tiểu [24].

1.2.1.3. Chuyển hoá bình thường của hormone tuyến cận giáp (PTH) trong cơ thể

PTH là polypeptide với 84 acid amin, trọng lượng phân tử 9300. Sinh tổng hợp trong nội bào bắt nguồn từ tiền chất gồm 113 acid amin, sau cùng chuyển thành PTH trong bộ máy Golgi. PTH được phóng thích nhanh từ tuyến cận giáp khi nồng độ canxi ion hóa huyết tương giảm, với thời gian nửa đời của PTH rất ngắn khoảng 2-4 phút. Nồng độ huyết tương của PTH khoảng 10-65 pg/ml. Tác dụng của PTH nhằm duy trì nồng độ canxi dịch ngoại bào bằng cách tác dụng trực tiếp lên xương và thận nhưng gián tiếp tại ruột thông qua tác dụng trên sinh tổng hợp $1,25(OH)_2D$, làm tăng nồng độ canxi máu.

Sự tiết PTH liên quan chặt chẽ với nồng độ canxi ion hóa. Khi nồng độ canxi máu giảm làm tăng tiết PTH. PTH sẽ tác động làm tăng tốc độ chuyển hóa khoáng tại xương nhằm huy động canxi vào máu, giảm thanh thải canxi ở thận và tăng hấp thụ canxi ở ruột non [4].



Sơ đồ 1.1. Sự điều hòa hormone tuyến cận giáp.

(nguồn <https://www.myendo-health.com>)

1.2.1.4. Vai trò của vitamin D

Trước đây vitamin D được coi là vitamin rất cần thiết cho việc điều hòa chuyển hóa canxi. Trong thế kỷ 19, tầm quan trọng của việc tiếp xúc với ánh nắng mặt trời đã được ghi nhận trong việc phòng ngừa và điều trị bệnh còi xương. Vào đầu thế kỷ 20, vitamin D đã được xác định cấu trúc và tổng hợp được. Vitamin D được tìm thấy dưới hai hình thức, vitamin D2 (ergocanxiferol) và vitamin D3 (cholecanxiferol). Ngày nay, vitamin D còn được biết đến có vai trò rất quan trọng không chỉ đối với điều hòa quá trình chuyển hóa xương và khoáng xương, mà còn có khả năng ức chế sự tăng sinh và biệt hóa của tế bào vì nó có chức năng quan trọng trong việc điều chỉnh hệ thống miễn dịch. Hơn nữa, có nhiều dữ liệu lâm sàng và trên thực nghiệm cho thấy vitamin D có ảnh hưởng đến sự tiết insulin và ức chế tiết renin. Trong BTM, thay đổi chuyển hóa vitamin D là một trong những yếu tố quan trọng nhất trong cơ chế bệnh sinh của cường cận giáp thứ phát và các biểu hiện của rối loạn khoáng xương [24] [55] [96].

1.2.2. Bệnh thận mạn và rối loạn xương, khoáng xương

1.2.2.1. Lịch sử và định nghĩa rối loạn xương, khoáng xương do bệnh thận mạn

- Loạn dưỡng xương do thận.

+ Năm 1943: Liu và Chu, giới thiệu bệnh học xương do suy thận sau đó được gọi loạn dưỡng xương do thận (Renal osteodystrophy - ROD) [92].

+ Năm 1966, Pendras và cộng sự đã báo cáo kinh nghiệm với 22 bệnh nhân thận lọc máu trong thời gian dài có bệnh lý về xương gọi là “bệnh xương của suy thận mạn là khó khăn nhất”[56].

+ Năm 1993, Sherrard [38] và cộng sự lần đầu tiên đưa ra 2 tiêu chí để xếp loại loạn dưỡng xương do thận khi sinh thiết xương:

* Vùng osteiod (un mineralized bone - vùng xương không khoáng hóa).

* Vùng xơ hóa (fibrosis).

+ Hội nghị quốc tế KDIGO 2005 về rối loạn chuyển hóa khoáng xương và bệnh lý xương đã đề nghị 3 chìa khóa để mô tả kết quả mô học sinh thiết xương, gọi là phân loại TMV (T: bone Turnover, M: Mineralization, V: Volume). Phân loại mới này ngoài chu chuyển xương (T) như phân loại 1993, còn có thêm khoáng hóa (M) và thể tích xương (M).

Sự ra đời của thuật ngữ rối loạn xương và khoáng xương do bệnh thận mạn.

So với thuật ngữ loạn dưỡng xương do thận trên bệnh nhân bệnh thận mạn đã được biết từ lâu (mô tả ở trên). Thuật ngữ rối loạn xương và khoáng (MBD- mineral and bone disorder) trên bệnh nhân BTM được đề xuất và đưa vào sử dụng từ năm 2005 do có nhiều lý do [51] [52] [59]:

Ngoài tổn thương ở xương, loạn dưỡng xương trong BTM còn có những rối loạn ngoài xương do cùng cơ chế, đó là những bất thường về khoáng chất và canxi hóa động mạch [22]. Đây chính là 2 yếu tố liên quan đến bệnh lý tim mạch và tử vong do tất cả nguyên nhân trên bệnh nhân BTM:

+ Bệnh lý tim mạch xảy ra trên 70% bệnh nhân BTM tử vong và tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân lọc thận khoảng 20% / mỗi năm.

+ BTM lọc máu, tỉ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch gấp 50-100 lần so với dân số chung.

+ BTM giai đoạn 3-5 chưa lọc máu tử vong vì bệnh lý tim mạch gấp 17 lần so với những người được lọc thận.

+ Bệnh nhân lọc máu có sự canxi hóa động mạch vành cao gấp 2-5 lần so với những người cùng độ tuổi. Những bệnh nhân chưa lọc máu cũng có nguy cơ tăng sự canxi hóa động mạch vành.

+ Bệnh nhân BTM có bất thường về phospho, PTH, vitamin D, FGF-23 dẫn đến xương bất thường.

- Ở bệnh nhân lọc máu, có rối loạn canxi, phospho và PTH sẽ dẫn đến nguy cơ tử vong (17,5%), thiếu máu (6%), tăng urê máu (5,5%).

Từ những lý do trên, nên định nghĩa về loạn dưỡng xương do thận truyền thống không phản ánh đầy đủ các dấu hiệu liên quan với rối loạn xương, ngoài xương và khoáng xương.

Năm 2003, Hội đồng đánh giá chất lượng kết cục bệnh thận/lọc máu (K/DOQI) dưới sự tài trợ của Quỹ Thận Quốc gia Hoa kỳ (NKF) đã tổ chức Hội thảo quốc tế tại Washington DC và có kết luận: Ở bệnh nhân BTM, có 3 yếu tố bất thường: chuyển hóa khoáng xương, xương và canxi hóa ngoài xương, đan xen chặt chẽ với nhau, góp phần tăng tỉ lệ mắc và tử vong ở bệnh nhân BTM [79].

Năm 2005, hội đồng cải thiện kết quả toàn diện về bệnh thận (KDIGO) đã đưa ra kết luận:

+ Thuật ngữ rối loạn xương và khoáng xương - bệnh thận mạn, cần được sử dụng để mô tả một hội chứng lâm sàng rộng hơn bao gồm bất thường về tim mạch, xương, khoáng xương, được xem là một biến chứng của BTM. Rối loạn xương và khoáng xương - Bệnh thận mạn là thuật ngữ thích hợp để mô tả toàn diện về lâm sàng hoặc là một hội chứng. Bao gồm những bất thường về lâm sàng, bất thường sinh hóa, hình ảnh học ở bệnh nhân BTM.

Hội đồng cải thiện kết quả toàn diện về bệnh thận (KDIGO) đã đưa ra các định nghĩa sau:

- Rối loạn xương, khoáng xương do Bệnh thận mạn.

Rối loạn xương, khoáng xương do Bệnh thận mạn là một rối loạn hệ thống của chuyển hóa xương và khoáng xương do BTM biểu hiện bởi một hoặc kết hợp các thành tố sau đây [51]:

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

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

+ Canxi hóa mạch máu hoặc mô mềm khác.

- Định nghĩa loạn dưỡng xương do thận [22] [75].

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

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

Trong khuôn khổ đề tài luận án này, chúng tôi thực hiện các chỉ tiêu chẩn đoán rối loạn xương và khoáng xương - bệnh thận mạn theo khuyến cáo của KDIGO 2017.

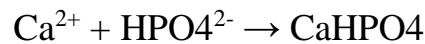
1.2.2.2. Rối loạn chuyển hóa khoáng xương

Rối loạn chuyển hóa khoáng xương là biến chứng thường gặp của BTM, bắt đầu ở giai đoạn sớm của BTM. Ở giai đoạn 3 của BTM, thận bị tổn thương không thể bài tiết phospho hay chuyển vitamin D thành calcitriol, tăng hoạt động tuyến cận giáp bù trừ. Tăng PTH và giảm calcitriol, được tìm thấy ở 40% bệnh nhân có mức lọc cầu thận (MLCT) 40-50ml/phút, và 80% bệnh nhân có mức lọc cầu thận dưới 20ml/phút. Tăng FGF-23 cũng được thấy ở BTM giai đoạn sớm. Tiến trình của bệnh thận mạn cuối cùng liên quan đến mất bù đối với suy giảm mức lọc cầu thận, cuối cùng đưa đến việc tăng phospho máu, bệnh xương, canxi hóa ngoài xương.

- Tăng phospho máu

Ở giai đoạn sớm của BTM khi mức lọc cầu thận bắt đầu giảm xuống, sự bài tiết phospho qua nước tiểu vẫn như cũ. Khi mức lọc cầu thận dưới 40ml/phút, khả năng lọc cầu thận đối với phospho giảm dẫn đến nồng độ phospho máu tăng. Khi bệnh thận mạn nặng dần và MLCT giảm xuống dưới 15 ml/phút, tăng phospho có thể có ở hầu hết các bệnh nhân. Sự tăng phospho máu này có thể gây ra một số hậu quả sau:

+ Giảm nồng độ canxi ion hóa, sự dư thừa phospho đã làm cho phản ứng sau xảy ra, gây ra sự giảm Ca ion hóa:



+ Tăng phospho máu có thể làm giảm sự giải phóng canxi từ xương. Canxi máu giảm kích thích tiết hormon tuyến cận giáp PTH. Phospho cũng trực tiếp kích thích tiết PTH, trực tiếp và gián tiếp làm giảm hiệu lực của vitamin D. Khi suy giảm chức năng thận, phospho không được thải ra gây tăng phospho máu, phospho càng tăng cao thì nồng độ canxi máu càng giảm, tăng thêm cường cận giáp thứ phát, nếu tình trạng trên không kiểm soát được sẽ gây loạn dưỡng xương. Tăng phospho đóng vai trò quan trọng trong bệnh thận mạn [90].

- Giảm canxi và cường tuyến cận giáp thứ phát.

Giảm canxi máu xuất hiện sớm trong BTM. Khi chức năng thận suy giảm từ từ kích thích tăng tiết PTH, hiện tượng này xuất hiện từ BTM giai đoạn 2, kết hợp với tình trạng thiếu hụt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ và ứ đọng phospho do suy giảm chức năng thận tác động trực tiếp đến chức năng của tuyến cận giáp. Khi thận mất dần chức năng sẽ làm giảm số lượng của các thụ thể vitamin D và giảm nhạy cảm các thụ thể của canxi và cường tuyến cận giáp thứ phát xuất hiện [24] [55].

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

- + Do ứ đọng phospho.
- + Do sự đề kháng của xương đối với PTH.
- + Do rối loạn chuyển hóa vitamin D.

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

- + Do ứ đọng phospho
- + Nồng độ canxi thấp
- + Rối loạn chuyển hóa vitamin D và thiếu cung cấp calcitriol.
- + Sự đề kháng của xương đối với PTH
- + Sự tăng sinh độc lập của tế bào tuyến cận giáp

- Rối loạn chuyển hóa vitamin D.

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

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

+ Tích tụ phospho do giảm MLCT dẫn đến nồng độ phospho máu tăng cao kèm hãm sự tổng hợp $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. [55]

Theo các khuyến cáo của NKF K/DOQI 2003 thiếu 25OH vitamin D được xác định khi nồng độ < 15 ng/ml, không đầy đủ khi từ 15- 30 ng/ml và bình thường khi > 30 ng/ml [79]. Tác giả Patricia Joao Matias và cộng sự nghiên cứu 25OH D₃ và canxi hóa động mạch, nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ cho thấy giảm nồng độ vitamin D huyết thanh gần đây đã được cho là có liên quan với độ cứng của động mạch và canxi hóa động mạch ở những bệnh nhân lọc máu chu kỳ, nhưng cơ chế sinh bệnh của sự liên quan này chưa được biết rõ [73].

- Rối loạn nhôm ở bệnh thận mạn.

Nhôm có mặt trong tự nhiên khá nhiều, nhưng muối nhôm thường gặp nhất là dưới dạng không hòa tan, và chỉ một lượng rất nhỏ nhôm được hấp thụ ở ruột và một số lượng ít nhôm này được bài tiết ở thận. Nhiễm độc nhôm thường xảy ra ở những bệnh nhân lọc máu hoặc BTM có MLCT <30 ml/phút (giai đoạn 4,5 chưa lọc máu) vì nhôm được hấp thụ từ đường ruột hoặc đi vào cơ thể từ dịch thẩm phân trong lọc máu hoặc đường toàn thân khác và không được bài tiết hoặc bài tiết không đầy đủ vì bệnh thận [72].

Nhiễm độc thần kinh cấp do nhôm được chẩn đoán dựa vào bệnh cảnh lâm sàng (kích động, co giật, hôn mê) và tăng mức nhôm huyết tương lên đến 400-1000 $\mu\text{g/L}$ và nhiễm bản nhôm dịch thẩm phân từ 150 đến 1000 $\mu\text{g/L}$. Bệnh lý não do lọc máu thường xảy ra sau thời gian lọc máu 12 đến 24 tháng hoặc hơn, với biểu hiện đa dạng, như rối loạn phát âm, rối loạn vận động, nghe nhìn... xét nghiệm chẩn đoán dựa vào tăng nhôm huyết tương từ 150- 350 $\mu\text{g/L}$.

Bệnh xương liên quan với nhôm lần đầu tiên được mô tả ở một số vùng địa lý đặc biệt tại Anh quốc và Hoa kỳ. Những nghiên cứu dịch tễ học đã ghi nhận rằng, rối loạn này, bao gồm bệnh cảnh lâm sàng với dáng đi như vịt (waddling), yếu và gãy nhóm cơ gập (gốc chi) kết hợp với nhôm trong dịch thẩm phân trên 100 $\mu\text{g/L}$. Chính vì sự tàn phá của nhiễm độc nhôm và khó khăn trong điều trị, nên dự phòng nhiễm độc nhôm là được ưu tiên hơn là điều trị nhiễm độc nhôm, đặc biệt đối với các rối loạn thần kinh và bệnh xương. Chính điều đó, nên việc theo dõi định kỳ nhôm máu và định lượng nhôm dịch thẩm phân là cần thiết để dự phòng nhiễm độc nhôm. Từ đó trong hướng dẫn KDOQI 2003 về chuyên hóa và bệnh xương trong bệnh thận đã đưa ra khuyến cáo về nhôm là: Để dự phòng nhiễm độc nhôm, việc sử dụng đều đặn nhôm cần tránh và nhôm dịch thẩm phân phải < 10 $\mu\text{g/L}$. Để đánh giá phơi nhiễm nhôm và nguy cơ nhiễm độc nhôm, nhôm máu cần được định lần ít nhất 1 lần 1 năm và mỗi 3 tháng ở những bệnh nhân có sử dụng thuốc chứa nhôm. nhôm máu nên cần giữ ở mức < 20 $\mu\text{g/L}$. Ở tất cả bệnh nhân có nhôm máu > 60 $\mu\text{g/L}$, test DFO dương tính hoặc có biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc nhôm, nguồn tăng nhôm máu cần phải được xác định và phải được loại trừ [79] [105] [107].

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

Amyloidosis do $\beta 2$ microglobulin (cũng còn tên gọi khác là amyloidosis liên quan đến lọc máu) là một biến chứng ảnh hưởng đến bệnh nhân nghiêm trọng. Rối loạn này đặc trưng với lắng đọng những $\beta 2$ microglobulin tại

khớp và những cấu trúc xung quanh khớp. Những biểu lâm sàng bao gồm hội chứng ống cổ tay, bệnh lý viêm cột sống, tụ máu khớp và đau bất động khớp. Ở thời gian muộn hơn, lắng đọng có thể xuất hiện ở đường ống tiêu hóa và tim [109].

β 2 microglobulin là một polypeptid không glycosyl, trọng lượng phân tử 11.729 daltons [108]. Chuyển hóa chính của β 2 microglobulin tại thận. Ở người bình thường, nồng độ β 2 microglobulin huyết thanh nhỏ hơn 2 mg/L, ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ nồng độ β 2 microglobulin huyết thanh cao gấp 15 đến 30 lần so với người bình thường. Cơ chế sinh bệnh của bệnh lý amyloidosis β 2 microglobulin vẫn còn chưa rõ, nhưng nhiều chuyên gia thừa nhận rằng sự tích lũy β 2 microglobulin một thời gian dài là quan trọng hơn. Các biểu hiện của amyloidosis β 2 microglobulin thường xuất hiện sau nhiều năm lọc máu, sau 2 đến 10 năm. Các nghiên cứu đã cho thấy có đến 90 % bệnh nhân có bằng chứng bệnh lý amyloidosis β 2 microglobulin lúc 5 năm sau lọc máu [27], [79], [82].

1.2.2.3. Rối loạn xương do thận

- Loạn dưỡng xương do thận

Hiện nay loạn dưỡng xương do thận là một thành tố của rối loạn hệ thống rối loạn xương và khoáng xương - BTM. Để đánh giá và chẩn đoán xác định loạn dưỡng xương do thận cần thiết phải sinh thiết xương. Diễn giải kết quả sinh thiết xương trong đánh giá loạn dưỡng xương do thận có thể sử dụng ba thuật ngữ mô học là chu chuyển xương, khoáng hóa và thể tích (hệ thống TMV). Hệ thống phân loại TMV cung cấp những mô tả thích hợp về lâm sàng của các bệnh về xương cơ bản được đánh giá trên mô bệnh học, giúp định nghĩa sinh lý bệnh và những khuyến cáo điều trị.

Chu chuyển xương phản ánh tốc độ tái tạo xương, bình thường song hành cùng lúc 2 quá trình: hủy xương và tạo xương. Nó được đánh giá bằng phương pháp đo hình thái mô học xương qua việc đo lường tính động học của

chức năng nguyên bào xương. Chu chuyển xương bị ảnh hưởng chủ yếu bởi các hormon, cytokine, các kích thích cơ học và các yếu tố phát triển liên quan đến sự hồi phục, hoạt động hủy xương và tạo xương.

Sự khoáng hóa được đánh giá thông qua mô bệnh học xương bởi sự đo lường thể tích tiền cốt bào, độ dày của tiền cốt bào và bằng động học của chúng. Phương pháp đo tetracycline-base thời gian khoáng hóa xương và thời gian trưởng thành của tiền cốt bào. Nguyên nhân gây ra bất thường khoáng hóa xương bao gồm cung cấp không đầy đủ vitamin D, thiếu các khoáng xương (canxi), toan hóa, hoặc nhiễm độc nhôm tại xương.

Thể tích là thuật ngữ nhằm chú ý lượng xương trên một đơn vị thể tích của mô. Được đánh giá thông qua mô học bởi đo lường thể tích xương trong xương xốp. Yếu tố quyết định thể tích xương bao gồm tuổi, giới, chủng tộc, yếu tố về gen, dinh dưỡng, rối loạn nội tiết, hoạt động thể lực, nhiễm độc, chức năng thần kinh, mạch máu cung cấp, yếu tố tăng trưởng và cytokin.

Bảng 1.3. Hệ thống phân loại TMV [75]

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

- Mật độ xương, loãng xương và bệnh thận mạn

Ở bệnh nhân BTM giai đoạn cuối thường bị mất xương nhanh chóng do bất thường chu chuyển xương dẫn đến tỷ lệ mắc các vấn đề về xương tăng cao, ví dụ như thiếu xương và loãng xương. Hơn nữa, bệnh xương liên quan đến hormon tuyến cận giáp ảnh hưởng nhiều đến mật độ xương [43] [74].

Với các bằng chứng mới qua nghiên cứu tiên cứu đã chứng minh rằng mật độ xương (MĐX) thấp được đo bằng hấp phụ tia X năng lượng kép (DEXA) dự đoán được gãy xương ở bệnh nhân BTM giai đoạn G3a–G5D nên

khuyến cáo KDIGO 2017 về chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa rối loạn xương và khoáng xương trên BTM đã thay đổi, điều chỉnh so với khuyến cáo KDIGO 2009 (tiểu mục 3.2.1): Ở bệnh nhân BTM giai đoạn G3a–G5D với bằng chứng về BTM – Rối loạn xương và khoáng xương và/hoặc các yếu tố nguy cơ về bệnh loãng xương, chúng tôi đề nghị kiểm tra MĐX để đánh giá nguy cơ gãy xương nếu kết quả ảnh hưởng đến các quyết định điều trị (2B). Động lực chính cho sửa đổi này là việc tăng sử dụng thuốc chống loãng xương ở bệnh nhân BTM, MĐX thấp và có nguy cơ gãy xương cao. Hơn nữa, sinh thiết xương không thể thực hiện được một cách thường qui, rộng rãi, điều này đã ảnh hưởng đến việc sử dụng liệu pháp chống hủy xương ở bệnh nhân có nguy cơ gãy xương cao như khuyến cáo KDIGO 2009 [51] [52].

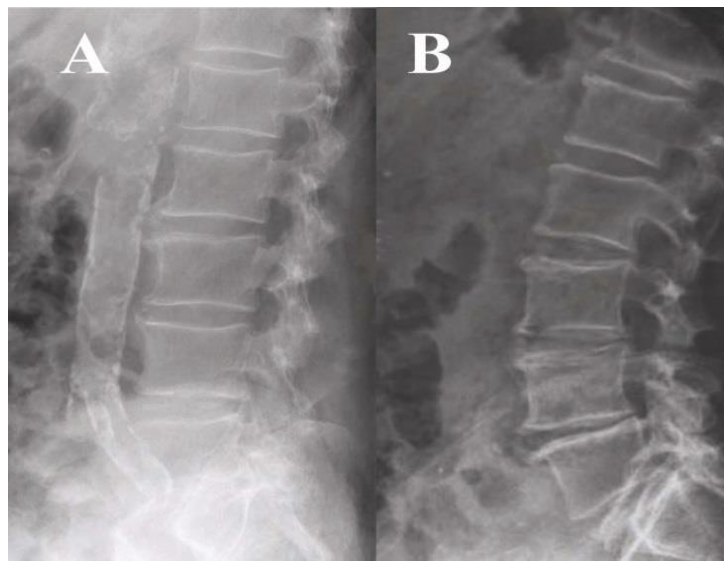
1.2.2.4. Canxi hóa ngoài xương

Canxi hóa ngoài xương, còn gọi là canxi hóa mô mềm, góp phần vào làm nặng thêm bệnh nhân BTM. Canxi có thể lắng đọng trong động mạch (canxi hóa mạch máu), trong mắt, trong các cơ quan (thường gặp ở tim và phổi), xung quanh khớp và trong da. Vị trí đe dọa, không mong muốn nhất của sự canxi hóa ngoài xương là tại các mạch máu, chủ yếu biểu hiện sự vôi hóa ở lớp nội mạc và trung mạc của các động mạch. Canxi hóa lớp trung mạc làm cho động mạch xơ cứng, làm tăng áp lực mạch, tăng vận tốc sóng mạch dẫn tới phì đại cơ thất trái, suy chức năng thất trái và suy tim, canxi hóa có thể xuất hiện tại các van tim từ đó dẫn tới suy tim. Canxi hóa hệ tim mạch thường tiến triển, lan rộng và là biến chứng trầm trọng nhất ở các bệnh nhân bị BTM [39] [53] [62] [68].

Theo tác giả Diego Brancaccio và cộng sự (2009) của Đại học Milan, Ý: canxi hóa mạch máu là do các chất chỉ điểm xương như là osteopontin, phosphatase kiềm và osteocalcin cùng khu trú dọc theo với những tế bào giống nguyên bào xương tại vách động mạch ở bệnh nhân tăng urê máu, điều này chỉ ra rằng canxi hóa mạch máu là một tiến trình sinh học chủ động tương

tự với sự khoáng hóa xương [37]. Một số nghiên cứu mới hiện nay cho thấy canxi hóa mạch máu có liên quan với tăng FGF-23 [60]

Xơ vữa động mạch vành và các mạch máu khác tương quan với mức độ tổn thương ở động mạch chủ, và một số nghiên cứu đã gợi ý rằng chụp X quang đơn thuần của động mạch chủ bụng, hoặc mạch chậu và mạch đùi có thể là phương pháp đánh giá hữu ích. Kauppila và cộng sự đã mô tả một cách hệ thống định lượng canxi hóa ở người tham gia nghiên cứu Framingham về tim mạch [65].



Hình 1.1. Hình ảnh X Quang bụng chụp nghiêng minh họa bệnh nhân có canxi hóa động mạch chủ bụng (A) và không có canxi hóa động mạch chủ bụng (B) [35]

Dựa trên X quang thắt lưng-bụng bên và tính toán điểm số canxi hóa động mạch chủ bụng. Phương pháp này được nghiên cứu ban đầu trên 617 đối tượng và giá trị dự đoán của nó đối với các biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong đã được xác nhận trong một nhóm lớn gồm 2500 đối tượng trong nghiên cứu Framingham. Gần đây, điểm canxi hóa động mạch chủ bụng được chứng minh là có tương quan tốt với điểm chụp cắt lớp vi tính (CT scan) của động mạch vành ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Canxi hóa động mạch chủ bụng cũng có thể liên quan đến tử vong do mọi nguyên nhân và tim mạch trong BTM giai đoạn cuối.

1.2.2.5. Các hướng dẫn về chẩn đoán, đánh giá, điều trị rối loạn xương và khoáng xương do bệnh thận mạn

Từ khi ra đời khái niệm và định nghĩa mới về BTM-rối loạn xương và khoáng xương, 2 tổ chức có uy tín về thận học của thế giới là KDOQI và KDIGO đã đưa ra các hướng dẫn, khuyến cáo về chẩn đoán, theo dõi và điều trị về vấn đề này:

KDOQI 2003 đã đưa ra hướng dẫn thực hành lâm sàng về chuyển hóa khoáng xương và bệnh xương trong BTM. KDOQI 2003 đã đưa ra 16 hướng dẫn, gồm 12 hướng dẫn về chuyển hóa khoáng xương với 49 khuyến cáo và 4 hướng dẫn về bệnh xương do BTM với 15 khuyến cáo [79].

KDIGO 2009 đã đưa ra hướng dẫn thực hành lâm sàng về chẩn đoán, đánh giá, dự phòng và điều trị về BTM-Rối loạn xương và khoáng xương. KDIGO 2009 đã đưa ra khuyến cáo gồm 6 chương (39 khuyến cáo): 3 chương chẩn đoán (bất thường về sinh hóa: 6 khuyến cáo, bất thường về xương 5 khuyến cáo, canxi hóa mạch máu: 2 khuyến cáo) và 2 chương điều trị (điều trị rối loạn phospho, canxi: 8 khuyến cáo, bất thường PTH: 5 khuyến cáo; điều trị bệnh xương với biphosphonate, thuốc chống loãng xương khác, hormon tăng trưởng: 5 khuyến cáo) và 1 chương về đánh giá và điều trị bệnh xương sau ghép thận (8 khuyến cáo) [51].

KDIGO 2012 hướng dẫn thực hành lâm sàng về đánh giá, điều trị BTM, gồm 5 chương và 97 khuyến cáo, trong đó có 8 khuyến cáo về bệnh xương chuyển hóa trong BTM bao gồm các bất thường xét nghiệm [50] [81].

- Gần đây nhất, KDIGO 2017 đã đưa ra cập nhật hướng dẫn thực hành lâm sàng về chẩn đoán, đánh giá, dự phòng và điều trị về BTM-Rối loạn xương và khoáng xương. Trên cơ sở của hướng dẫn KDIGO 2009 gồm 39 khuyến cáo, dựa vào những bằng chứng mới, KDIGO 2017 đã cập nhật điều chỉnh 15 khuyến cáo sau đây [52]:

1. BTM G3a-G5D có dấu hiệu của bệnh CKD-MBD và/hoặc có các yếu tố nguy cơ bị loãng xương, đề nghị kiểm tra MĐX để đánh giá nguy cơ gãy xương nếu kết quả có ảnh hưởng đến quyết định điều trị (2B).

2. BTM G3a-G5D, có thể thực hiện sinh thiết xương nếu kết quả về loại loạn dưỡng xương thận sẽ ảnh hưởng đến quyết định điều trị.

3. BTM G3a-G5D, khi điều trị bệnh CKD-MBD cần xem xét đánh giá phối hợp về nồng độ phosphate, canxi và PTH.

4. BTM G3a-G5D, đề nghị nên hạ nồng độ phosphate ở mức cao xuống mức giới hạn bình thường (2C).

5. BTM G3a-G5D (ở người lớn), đề nghị nên tránh tăng canxi huyết (2C).

6. BTM G5D, đề nghị sử dụng nồng độ canxi trong dịch lọc thận nhân tạo từ 1,25 đến 1,50 mmol/l (2,5 và 3,0 mEq/l) (2C).

7. BTM G3a-G5D, điều trị hạ phosphate nên dựa trên mức độ phosphate huyết thanh tăng cao dần dần hoặc liên tục.

8. BTM G3a-G5D đang điều trị hạ phosphate, đề nghị nên hạn chế liều dùng chất kết dính phosphate có chứa canxi (2B).

9. BTM G3a-G5D, đề nghị hạn chế khẩu phần ăn có chứa phosphate trong việc điều trị tăng phosphate huyết đơn độc hoặc kết hợp với các phương pháp điều trị khác (2D).

10. BTM CKD 3a-5 không lọc máu, mức PTH tối ưu không rõ ràng. Tuy nhiên, đề nghị giữ mức PTH của bệnh nhân ở mức giới hạn trên của xét nghiệm.

11. BTM CKD 3a-5 không lọc máu, đề nghị không sử dụng thường xuyên calcitriol và các chất tương tự vitamin D (2C). Có thể sử dụng calcitriol và các chất tương tự vitamin D cho bệnh nhân CKD 4-5 có cường cận giáp nặng và trung bình.

12. BTM 5D đòi hỏi điều trị hạ thấp PTH, đề nghị sử dụng các loại thuốc giống canxi (calcimimetics), calcitriol, hoặc các chất tương tự vitamin D, hoặc kết hợp các loại thuốc giống canxi với calcitriol hoặc các chất tương tự vitamin D (2B).

13. BTM G3a-5D có những bất thường về sinh hóa của CKD-MBD và mức MĐX thấp và/hoặc gãy xương, đề nghị chọn lựa việc điều trị phải tính

đến mức độ và sự hồi phục của các bất thường sinh hóa cũng như sự tiến triển của BTM, với sự xem xét đến sinh thiết xương (2D).

14. BTM G1–G5T có các yếu tố nguy cơ gây loãng xương, đề nghị thực hiện kiểm tra MĐX để đánh giá nguy cơ gãy xương nếu kết quả sẽ thay thế liệu pháp (2C).

15. Trong 12 tháng đầu tiên sau khi ghép thận có mức lọc cầu thận ước tính cao hơn 30 ml/phút/1,73 m² và MĐX thấp, đề nghị việc điều trị sử dụng vitamin D, calcitriol/alfacalcidol và/hoặc thuốc chống hủy xương cần được xem xét (2D).

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

- Về xương: KDIGO 2017 đã cập nhật đo MĐX vào sử dụng để chẩn đoán loãng xương ở bệnh nhân BTM từ giai đoạn 3a đến 5 đang lọc máu chu kỳ.

- Về khoáng xương: KDIGO 2017 vẫn giữ tiêu chuẩn cần đạt của các khoáng xương trong máu đối với BTM giai đoạn 5 đang lọc máu như khuyến cáo KDIGO 2009, cụ thể:

+ Canxi: 2,1- 2,6 mmol/L.

+ Phospho: 0,8 – 1,50 mmol/L.

+ PTH: 130 đến 600 pg/mL (2 – 9 lần khoảng bình thường).

+ 25 OH Vit D: Không đầy đủ (insufficiency) khi 25 OH D₃ < 30 ng/mL.

Riêng KDOQI 2003, trong khuyến cáo, có đưa ra thêm 2 thành tố khác trong phần khoáng xương cần lưu ý của là β₂ microglobulin và nhôm máu.

- Về canxi hóa mạch máu: KDIGO 2017 vẫn giữ khuyến cáo KDIGO 2009, cụ thể là: Ở bệnh nhân BTM giai đoạn 3 đến 5 lọc máu chu kỳ: X quang bụng bên được khuyến cáo để tầm soát canxi hóa mạch máu và siêu âm tim để thăm dò canxi hóa van tim, như là thay thế hợp lý cho cắt lớp vi tính (2C) [51] [52] [79] [99].

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

1.3.1. Các nghiên cứu về khoáng xương

Các nghiên cứu trong nước liên quan

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

Võ Tam (2005) nghiên cứu rối loạn chuyển hóa canxi, phospho, PTH máu và kết quả điều trị bằng calcitriol ở bệnh nhân BTM. 40 bệnh nhân: PTH tăng (> 65 pg/ml) tỷ lệ 95%, canxi ion hóa máu giảm ($< 1,02$ mmol/l) tỷ lệ 67,5%; phosphomáu tăng ($> 1,5$ mmol/l) tỷ lệ 57,5%, Chỉ số Ca x P ml²/l² trong máu tăng nhẹ, sau 30 ngày điều trị bằng calcitriol kết quả tốt. Cụ thể canxi mức bình thường từ 10% tăng lên 75%, phospho bình thường từ 37,5% tăng lên 60% [12].

Vũ Lê Anh và cộng sự (2010) nghiên cứu gồm 173 bệnh nhân BTM giai đoạn từ 3 - 5 theo KDOQI chưa được điều trị thay thế thận. Canxi máu giảm (canxi hiệu chỉnh: $8,3 \pm 1,7$ mg/dL), và giảm dần theo độ nặng của bệnh thận mạn. Có tương quan thuận giữa canxi hiệu chỉnh và MLCT ($r = 0,169$, $p = 0,026$). Phospho máu tăng (trung vị 6,4 mg/dL), và tương quan nghịch với MLCT ($r = - 0,568$; $p < 0,001$). Nồng độ PTH huyết thanh (trung vị 184 pg/mL) tăng dần theo độ nặng của bệnh thận mạn (hệ số tương quan giữa PTH và MLCT ($r = - 0,594$; $p < 0,001$). Canxi tương quan nghịch với phospho ($r = - 0,208$, $p = 0,006$). Phospho tương quan thuận với PTH ($r = 0,442$, $p < 0,001$). Tương quan giữa canxi và PTH không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,332$) [1].

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

với nhóm chứng ($p < 0,05$). Nồng độ canxi ion ở các nhóm BTM không có sự khác biệt so với nhóm chứng [21].

Trần Văn Vũ, Lê Văn Hùng (2010) Khảo sát sự biến đổi nồng độ canxi, phospho và PTH trong máu ở bệnh nhân BTM giai đoạn cuối đang điều trị bằng phương pháp thẩm phân phúc mạc trên 80 bệnh nhân. Giảm canxi máu 40 trường hợp (50%), tăng phospho máu 60 trường hợp (75%), tích số canxi x phospho máu $> 5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ 23 trường hợp (28,8%), tăng PTH $> 200 \text{ pg/mL}$ 60 trường hợp (75%), 34 trường hợp chiếm 42,5% có nồng độ PTH $> 500 \text{ pg/mL}$ 8 trường hợp chiếm 10% có nồng độ PTH $< 100 \text{ pg/ml}$ kèm theo tăng canxi và phospho máu [20].

Nguyễn Thị Kim Thùy (2011) khảo sát biến đổi nồng độ phospho ở 161 bệnh nhân BTM. Kết quả: 29,8% bệnh nhân chưa lọc máu chu kỳ và 53,4% bệnh nhân lọc máu chu kỳ có nồng độ phospho máu tăng. BTM càng nặng, nồng độ phospho càng tăng ($p < 0,0001$) [14].

- Nguyễn Hữu Nhật (2012) nghiên cứu rối loạn chuyển hóa canxi, phospho và PTH ở bệnh nhân BTM giai đoạn cuối, trên 38 bệnh nhân, kết quả tỉ lệ tăng canxi, phospho và PTH huyết tương lần lượt là 38/38 (100%), 20/38 (52,6%) và 34/38 (89,5%) [10].

- Nguyễn Thị Hoa (2014) nghiên cứu nồng độ phospho và canxi máu tương ghi nhận rằng: Ở nhóm bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ, nồng độ phospho máu tương là $2,09 \pm 0,46 \text{ mmol/L}$, nồng độ canxi máu tương là $2,11 \pm 0,20 \text{ mmol/L}$, tích số canxi - phospho máu tương là $4,40 \pm 1,05 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ canxi, phospho, tích số canxi - phospho máu tương đạt mục tiêu theo khuyến cáo của K/DOQI tương ứng là 58%, 30% và 33,3%. Có 26,3% bệnh nhân đạt cả 3 mục tiêu về nồng độ canxi TP, phospho, tích số canxi - phospho máu tương, có 5,8% không đạt bất cứ mục tiêu nào [7].

Các nghiên cứu nước ngoài liên quan

Tác giả Geoffrey A Block và cộng sự nghiên cứu thuần tập về chuyển hóa khoáng xương, bệnh suất và tử suất của 40.538 bệnh nhân LMCK tại Hoa

kỳ năm 1997, đã ghi nhận tăng phospho và tăng PTH máu liên quan có ý nghĩa với tình trạng nhập viện do tất cả nguyên nhân, do bệnh lý tim mạch và do gãy xương ở bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ. Những rối loạn khoáng xương là yếu tố nguy cơ độc lập với tỷ lệ tử vong, mắc bệnh liên quan đến bệnh tim mạch và gãy xương trên đối tượng bệnh nhân này [31].

Manuel Naves-Diaz và cộng sự thực hiện nghiên cứu CORES, đã phân tích sự liên quan giữa canxi, phospho, PTH và tử vong (tất cả nguyên nhân, tim mạch) trên 16173 bệnh nhân lọc máu chu kỳ từ 18 tuổi trở lên tại 6 nước Châu Mỹ La tinh, từ 01/2000 đến 6/2004 đã đưa ra kết luận rằng tăng hoặc giảm canxi máu hiệu chỉnh, phospho máu, PTH máu làm tăng nguy cơ tử vong do tất cả nguyên nhân và cũng tương tự như vậy đối với tử vong do chỉ nguyên nhân tim mạch [80].

Theo M. Wolf và cộng sự công bố năm 2007 trên tạp chí *Kidney International*, nghiên cứu nồng độ Vitamin D và tử vong sớm ở các bệnh nhân lọc máu chu kỳ, với 825 bệnh nhân được tuyển chọn bắt đầu lọc máu của 569 đơn vị lọc máu thuộc 37 bang của Hoa kỳ, độ tuổi trung bình là 63 ± 15 tuổi, 47 % là nữ. Nồng độ trung bình 25OH vitamin D là 21 ± 13 ng/ml, chỉ có 22% có 25OH vitamin D > 30 ng/ml, 60 % ở mức 10 – 30 ng/ml và 18 % thiếu vitamin D nặng (< 10 ng/ml). So với nam, nữ thiếu 25OH vitamin D nặng nhiều hơn (23% so với 15%, $p < 0,01$). Nồng độ 25OH vitamin D tương quan yếu với canxi máu ($r = 0,18$), PTH ($r = - 0,14$) và albumin ($r = 0,31$), Không có tương quan với phospho và creatinin. Nồng độ PTH trung bình là 193 pg/ml, 17% PTH < 75 pg/ml, 20% PTH từ 75-150 pg/ml và 63% > 150 pg/ml, so với người có PTH > 150 pg/ml, người có PTH < 150 pg/ml có mức trung bình 25OH vitamin D cao hơn có ý nghĩa thống kê (24 ± 12 so với 20 ± 13 , $p < 0,01$) [102].

Năm 2007, tác giả Levin cùng cộng sự nghiên cứu tỉ lệ rối loạn vitamin D, PTH, canxi, phospho ở bệnh nhân BTM trên 153 trung tâm ở Mỹ, Colombia và

Canada với 1.814 bệnh nhân. Kết quả cho thấy PTH cao ($> 65\text{pg/dl}$) xảy ra ở 12% với MLCT > 80 ml/phút. Canxi và phospho máu đều bình thường cho đến khi MLCT < 40 ml/phút, $1,25\text{ OH}_2\text{ D}_3$ thấp và PTH cao ở MLCT cao là phổ biến hơn so với mô tả trước đây [66].

Jose Luis Fernandez-Martin (2013) và cộng sự đã nghiên cứu toàn cảnh về BTM-RLXVKX ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Châu Âu qua nghiên cứu COSMOS, gồm 4500 bệnh nhân thuộc 227 trung tâm lọc máu của 20 nước, từ 2004 đến 2007 có một số kết quả như sau: tuổi trung bình = $64,8 \pm 14,2$ tuổi, nam giới chiếm 59,7%, thời gian lọc máu trung bình là $4,2 \pm 4,4$ năm, BMI trung bình: $25,5 \pm 10,3$. Tỷ lệ mắc bệnh lý tim mạch rất cao (76%), có canxi hóa ngoài xương là 41,8 % (Đông Âu: 26,7%, Tây Âu: 45,1%). Tỷ lệ canxi hóa mạch máu và van tim tương ứng là 34,1% và 14,9% và cũng ghi nhận tỷ lệ canxi hóa mạch máu cao ở các nước Tây Âu và Địa Trung Hải [42].

Tỷ lệ đạt 3 tiêu chí về khoáng xương của KDIGO.

+ Canxi (mg/d) giảm: 16,5 %; Trung bình: 77 %; Tăng: 6,5 %.

+ Phospho (mg/dL) giảm: 2,8 %; Trung bình: 26,7 %; Tăng: 70,5 %.

+ PTH < 2 lần giới hạn trên bình thường: 31,3 %; PTH $> 2-9$ lần giới hạn trên bình thường: 56,1 %; PTH > 9 lần giới hạn trên bình thường: 12,7 %.

Prashant Regmi (2014) qua nghiên cứu trên 150 bệnh nhân bệnh thận mạn, tác giả nhận thấy so với trường hợp $\text{Ca} \times \text{P} < 55\text{ mg}^2/\text{dL}^2$, trường hợp $\geq 55\text{ mg}^2/\text{dL}^2$ có nguy cơ tương đối là 1,82 cho bệnh tim mạch, 3.24 đối với đột quỵ và 2.43 đối với bệnh tim mạch vành. Ở những bệnh nhân tiền lọc máu, $\text{Ca} \times \text{P}$ cao là yếu tố dự báo độc lập của nguy cơ tim mạch [91].

Tác giả Piyawan Kittiskulnam và cộng sự năm 2016 nghiên cứu tỷ lệ thiếu vitamin D ở những bệnh nhân điều trị thay thế thận suy tại Thái Lan, nghiên cứu hồi cứu, quan sát, cắt ngang trên 111 bệnh nhân LMCK, tiêu chuẩn thiếu 25OH vitamin D (huyết thanh) khi $< 15\text{ ng/ml}$, 25OH vitamin D không đầy đủ khi từ 15- 30 ng/ml. Kết quả vitamin D ở mức thấp được

xác định là 100% ở bệnh nhân lọc màng bụng (81% thiếu vitamin D, 19% không đầy đủ vitamin D), 94% ở bệnh nhân HDF online (50% thiếu vitamin D, 44% không đầy đủ) và 100% ở bệnh nhân ghép thận (55% thiếu vitamin D, 45% không đầy đủ) [89].

William D Kaehny và cs (1977) nghiên cứu nồng độ nhôm huyết tương và nước tiểu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, nhôm được định lượng bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ nguyên tử (flameless atomic absorption spectrophotometry) đã đưa ra kết luận rằng có một số lượng đáng kể nhôm đã di chuyển vào máu trong quá trình lọc máu, cho dù dịch thẩm phân chứa lượng nhôm rất ít nhưng khi vào máu kết dính trong huyết tương và nhôm không có thể thẩm phân được [58].

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

Các nghiên cứu trong nước liên quan

Nguyễn Thị Dũng, Võ Tam (2015) nghiên cứu mật độ xương bằng Hologic Explorer QDR 4500 trên 93 bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ tại Khoa thận nhân tạo Bệnh viện Chợ rẫy, Thành phố Hồ Chí Minh (12/2013-8/2014) đã kết luận: 52,7% số bệnh nhân đủ tiêu chuẩn loãng xương. Mật độ xương tại cổ xương đùi có liên quan đến các yếu tố: giới tính và albumin máu. Mật độ xương tại toàn bộ xương đùi có liên quan đến các yếu tố: giới tính và albumin máu và phospho máu [6].

Các nghiên cứu nước ngoài liên quan

Theo Lidija Orlic và cộng sự tại Croatia (2010) nghiên cứu trên 134 bệnh nhân LMCK (72 nam, 62 nữ, tuổi trung bình 56,4), LMCK bằng kỹ thuật thẩm tách máu (HD), thời gian lọc máu trung bình là 54 tháng, ghi nhận tỷ lệ loãng xương ở nam giới chiếm 10% khi đo MĐX ở CSTL và 3% khi đo ở CXĐ, ở vị trí khác (tay, vị trí khác của xương đùi) là từ 0 đến 29% tỷ lệ thiếu xương từ 33% đến 49%. Ở nhóm nữ giới tỷ lệ loãng xương khi đo ở CSTL là 31%, ở CXĐ là 18%, ở toàn bộ XĐ là 18%, tỷ lệ thiếu xương ở nữ từ 26% đến 55%

[83]. Tác giả Soichiro Imori và cộng sự (2012) nghiên cứu về MĐX và các chỉ điểm sinh học của chu chuyển xương trong tiên lượng gãy xương ở bệnh nhân BTM giai đoạn cuối LMCK. Đo MĐX hàng năm và xét nghiệm sinh hóa hàng tháng cho 485 bệnh nhân lọc máu, từ tháng 4/2003 đến tháng 3/2008, kết quả có 46 gãy xương mới các loại và 29 gãy xương đốt sống qua phim chụp đã có kết luận: ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ PTH thấp hoặc cao hoặc tăng phosphatase kiềm đặc hiệu xương là các yếu tố nguy cơ gãy xương cao. MĐX đo bằng phương pháp DEXA ở toàn bộ xương đùi là hữu ích trong tiên đoán bất kỳ loại gãy xương ở phụ nữ với PTH thấp hoặc gãy xương đốt sống cho mọi bệnh nhân, nguy cơ cao có ý nghĩa giữa tỷ lệ mới mắc gãy xương liên quan cả PTH thấp < 150 pg/mL (HR: 3,47; $p < 0,01$) và PTH cao > 300 pg/mL (HR: 5,88; $p < 0,0001$) so với PTH 150 – 300 pg/mL, MĐX có liên quan với tuổi, chiều cao và cân nặng ở CXĐ và ở cả xương quay [49].

Theo tác giả Fawzy Hamed Saafan (2014) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân LMCK, đo MĐX bằng DXA phát hiện có 20% loãng xương và 53% thiếu xương, MĐX có mối tương quan rất chặt chẽ với tuổi ($r = - 0,26$) và với giới ($r = 0,47$) [40].

Theo Ludmila Brunerová và cộng sự tại Cộng hòa Séc (năm 2016) nghiên cứu trên 59 bệnh nhân (43 nam, 16 nữ, tuổi trung bình 67,6) LMCK bằng kỹ thuật siêu lọc – thẩm tách máu (HDF), thời gian lọc máu trung bình là 53,8 tháng, ghi nhận tỷ lệ thiếu xương là 36%, loãng xương là 34% trong đó tỷ lệ nam giới bị loãng xương chiếm 25% số bệnh nhân nam và 56% số bệnh nhân nữ có loãng xương [32].

Theo M. Saleem Najjar và cộng sự tại Ấn độ (2017) nghiên cứu 151 bệnh nhân (98 nam, 53 nữ, tuổi trung bình 51,1) BTM giai đoạn 3-5, trong đó 15 (10%) bệnh nhân BTM giai đoạn 3, trong đó 63 (41,3 %) bệnh nhân BTM giai đoạn 4 và 73 (48,7 %) bệnh nhân BTM giai đoạn 5. Kết quả ghi nhận MĐX ở CSTL (L1, L2) là $0,96 \pm 0,087$ g/cm², MĐX ở CXĐ là $0,88 \pm 0,085$

g/cm², tỷ lệ loãng xương tại CXĐ ở 48 bệnh nhân (31,6%) trong khi 43 bệnh nhân (28,5%) bị loãng xương ở CSTL (L1, L2). Tỷ lệ loãng xương, thiếu xương ở CXĐ cao nhất ở nhóm bệnh nhân BTM giai đoạn 5, trong nghiên cứu này cũng đã kết luận rằng chỉ số khối cơ thể có tương quan với loãng xương, bệnh nhân giảm BMI có nguy cơ tăng cao loãng xương [70].

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

Các nghiên cứu trong nước liên quan

Cho đến nay, các công bố trong nước chưa ghi nhận đến canxi hóa mạch máu và van tim trên bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ.

Các nghiên cứu nước ngoài liên quan

Theo số liệu của KDOQI 2003 về hướng dẫn thực hành lâm sàng chuyển hóa và bệnh lý xương ở bệnh thận mạn thì canxi hóa động mạch hiếm gặp ở trẻ em, ít gặp ở độ tuổi 15 – 30 tuổi và thường gặp ở người trên 40 tuổi. Canxi hóa động mạch thường gặp ở những bệnh nhân BTM và những bệnh nhân LMCK, canxi hóa động mạch có thể tồn tại ngay sau khi đã ghép thận. Ở bệnh nhân LMCK tỷ lệ mắc canxi hóa động mạch đã được báo cáo dao động từ 3 đến 83%, tỷ lệ mắc canxi hóa động mạch gia tăng theo thời gian điều trị lọc máu. Theo công bố năm 1977 trên 135 bệnh nhân LMCK, tỷ lệ mắc canxi hóa động mạch là 27% khi lọc máu dưới 1 năm và lên đến 83% ở bệnh nhân có thời gian lọc máu hơn 8 năm [79].

Kết quả nghiên cứu của Peter W.F. Wilson và cộng sự tại Hoa Kỳ năm 2001 về canxi hóa động mạch chủ bụng bằng X quang bụng bên thì nó là yếu tố tiên đoán tỷ lệ mắc và tử vong tim mạch trên 2515 người tham gia nghiên cứu (tuổi trung bình là 61, 1049 nam, 1466 nữ), tỷ lệ canxi hóa động mạch chủ bụng của đối tượng nghiên cứu này là 31%, tỷ lệ mắc canxi hóa động mạch chủ bụng không khác biệt giữa 2 giới [87].

Tác giả Riri Andri Muzasti năm 2019 nghiên cứu tại Indonesia trên 76 bệnh nhân LMCK cho thấy có 68,4% bệnh nhân có canxi hóa động mạch chủ bụng [76].

Tác giả Eero Honkanen và cộng sự năm 2008 nghiên cứu số liệu trên 47 trung tâm ở sáu quốc gia châu Âu, tiêu chí chọn bệnh tuổi ≥ 18 tuổi và thời gian lọc máu ≥ 3 tháng. Chụp X quang bụng bên của động mạch chủ bụng được sử dụng để xác định điểm canxi hóa động mạch chủ bụng, tổng cộng có 933 bệnh nhân được chụp phim bụng bên. Hiện tượng canxi hóa (điểm canxi hóa theo kauppila ≥ 1) chiếm 81% bệnh nhân. Các yếu tố dự đoán độc lập cho sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của canxi hóa là tuổi (tỷ suất chênh OR= 1.103 / năm; $p < 0,0001$), thời gian lọc máu (OR=1.110 / năm; $p = 0,002$) và tiền sử bệnh tim mạch (OR= 3,247; $P < 0,0001$) [47].

Theo Dominique Pagniez (2012), bệnh nhân BTM tăng nguy cơ gãy xương so với người bình thường.

Theo tác giả Mieke J. Peeters và cộng sự tại Hà Lan (2017) nghiên cứu canxi hóa động mạch chủ bụng bằng X quang bụng bên theo khuyến cáo của Kauppila trên 280 bệnh nhân BTM chưa lọc máu thì có 50% bệnh nhân có canxi hóa động mạch chủ bụng vừa hoặc nặng với chỉ số AAC ≥ 4 . Lớn tuổi, bệnh tim mạch trước đó, tăng triglycerid máu, tăng phospho máu là những yếu tố nguy cơ độc lập với canxi hóa có thang điểm AAC ≥ 4 [86].

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

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2018 tại khoa Thận nhân tạo, Bệnh viện Quận 2, Thành phố Hồ chí Minh.

Chúng tôi tiến hành khảo sát 276 người, được chia làm 2 nhóm: Nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ gồm 163 bệnh nhân và nhóm đối chứng (tham chiếu) gồm 113 người khỏe mạnh tương đồng về tuổi và giới với nhóm bệnh.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng

2.1.1.1. Phương pháp chọn mẫu

Phương pháp chọn mẫu là chọn mẫu thuận tiện. Nghiên cứu được thực hiện trên tất cả các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị lọc máu chu kỳ và nhóm chứng là những người khỏe mạnh, đến khám sức khỏe tại Bệnh viện Quận 2, thành phố Hồ Chí Minh.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ

- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị lọc máu chu kỳ (Giai đoạn 5D) tại Khoa thận nhân tạo từ 6 tháng trở lên
- Tuổi trưởng thành từ 18 tuổi trở lên.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu
- Chưa được ghép thận.

Bảng 2.1. Phân giai đoạn BTM theo KDIGO 2012

Giai đoạn	Mô tả	Mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73m² da)
1	Tồn thương thận với chức năng thận bình thường	≥ 90
2	MLCT Giảm nhẹ	60 – 89
3a	MLCT giảm mức độ nhẹ đến trung bình	45 – 59
3b	MLCT giảm mức độ trung bình đến nặng	30 – 44
4	MLCT giảm nặng	15 – 29
5	Suy thận	< 15

2.1.1.3. Tiêu chuẩn chọn nhóm tham chiếu

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

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Tuổi trưởng thành từ 18 tuổi trở lên
- Không nghiện rượu, không hút thuốc lá.

2.1.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng

- Đợt cấp của bệnh thận mạn.

- Phụ nữ đã cắt buồng trứng, tử cung, mắc các bệnh lý buồng trứng, tử cung.

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

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

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

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

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

- Cỡ mẫu: Chọn cỡ mẫu thuận tiện theo thời gian nghiên cứu.

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Thận nhân tạo - Bệnh viện Quận 2, thành phố Hồ Chí Minh.

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

- *Máy xét nghiệm sinh hóa, huyết học:*

+ Máy Celltac Alpha MEK 6510K (Phân tích công thức máu), Máy Screen Master 3000 (xét nghiệm sinh hóa thông thường) tại Khoa xét nghiệm BV Quận 2

+ Máy Architect Plus 16200 của Abbott (xét nghiệm Canxi, Phospho), máy Siemens Immulite 2000 Xpi (xét nghiệm Beta 2 microglobulin), Máy Roche Cobas e 8100 (xét nghiệm PTH, Vit D) tại Khoa xét nghiệm Bệnh viện Hòa Hảo, 254 Hòa Hảo, Phường 4, Quận 10, tp HCM.

+ Máy Agilent Technologies 7700 (xét nghiệm nhôm), thực hiện tại Trung tâm dịch vụ phân tích thí nghiệm Thành phố Hồ chí Minh, 02 Nguyễn Văn Thủ, Phường Đakao, Quận 1, Tp HCM).

- Máy đo mật độ xương: Mật độ xương được đo bằng phép đo hấp phụ tia X năng lượng kép DEXA (Dual - Energy X - ray Absorptionmetry), thế hệ máy Hologic Discovery Wi, đo tại Bệnh viện Đại học y dược tp Hồ chí Minh, 215 Hồng Bàng, Quận 5, TP HCM.

- Máy chụp X quang bụng: Máy chụp X quang HF 525 tại Khoa chẩn đoán hình ảnh, thăm dò chức năng Bệnh viện Quận 2, TP Hồ Chí Minh.

2.2.3. Các biến số lâm sàng

Số liệu của mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu được thu thập bằng một phiếu nghiên cứu, ghi nhận những thông tin về cá nhân, những chỉ số nhân trắc và biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng...

2.2.3.1. Chiều cao cân nặng chỉ số khối cơ thể

- *Phương pháp tiến hành.* Cân đặt ở vị trí cân bằng. Đối tượng ở vị trí tư thế đứng thẳng thoải mái, mắt nhìn về phía trước, 2 gót chân sát mặt sau của chân chụm lại thành hình chữ V. Đi chân trần, không đội mũ, không mang bất cứ vật gì, chỉ mặc áo quần mỏng.

- *Đo cân nặng cơ thể.* Kết quả tính bằng kg, sai số không quá 100g.

- *Đo chiều cao của cơ thể.* Bằng thước đo chiều cao gắn liền với cân, bệnh nhân đứng trong tư thế đo cân nặng. Kết quả tính bằng m.

- *Chỉ số khối của cơ thể (BMI).* Được tính theo công thức sau.

$$\blacksquare \text{BMI} = \text{Trọng lượng (kg)}/\text{chiều cao}^2$$

- *Kết quả:* Dựa theo tiêu chuẩn của các nước ASEAN.

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn đánh giá béo phì dựa vào BMI cho người Châu Á trưởng thành [101]

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

- Trong nghiên cứu này, Chúng tôi phân bệnh nhân thành 2 nhóm nguy cơ:

- Thừa cân khi BMI ≥ 23 kg/m².
- Không thừa cân khi BMI < 23 kg/m².

2.2.3.2. *Huyết áp*

- *Phương pháp đo HA*: Theo khuyến cáo của Hội Tăng huyết áp Việt Nam.
- *Dụng cụ*: Máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALPK2 đã được chuẩn hóa bằng máy đo huyết áp kế thủy ngân. Băng quấn tay dài > 43 cm, rộng 12 – 13 cm, chiếm 2/3 chiều dài và chu vi cánh tay, cách bờ nếp gấp khuỷu tay 2 cm.
- *Chuẩn bị đối tượng trước khi đo*:
 - + Không được hoạt động mạnh trước khi đo 1 giờ.
 - + Nghỉ ngơi thoải mái ít nhất 5 – 10 phút trước khi đo.
 - + Không uống cà phê hoặc các loại thức uống có cafein trước đo 30 phút.
 - + Không uống rượu trước khi đo.
 - + Không được hút thuốc lá.
 - + Không dùng các loại kích thích giao cảm ngoại lai như: thuốc chống ngạt mũi, thuốc nhỏ mắt làm giãn đồng tử.
 - + Khi đo đối tượng cần được yên tĩnh, dễ chịu, thoải mái, không lạnh.
- *Tư thế đối tượng*: tư thế nằm ngửa tại giường.
- *Cách đo*
 - + Bắt mạch quay trước, bơm hơi từ từ đến 30 mmHg trên mức mất mạch, xả xẹp nhanh, ghi lại áp lực mạch tái xuất hiện, xả xẹp hết hơi.
 - + Đặt ống nghe trên động mạch cánh tay, bơm nhanh trên 30 mmHg trên mức đã ghi, xả chậm 2 mmHg/giây. Huyết áp tâm thu (HATT) tương ứng với tiếng đập đầu tiên. Huyết áp tâm trương (HATTr) là điểm nghe được xác định tiếng đập biến mất. Và huyết áp trung bình (HATB) = $(HATT + 2 HATTr)/3$.
 - + Đo huyết áp ở tay không làm lộ dò động tĩnh mạch (FAV) để lọc máu chu kỳ.
 - + Đo 2 lần cách nhau 2 phút rồi lấy trung bình cộng hai lần đo. Nếu hai lần đo chênh lệch > 10 mmHg thì đo lần 3 và lấy số trung bình của lần đo thứ 2 và thứ 3.

- Phân loại tăng huyết áp

Bảng 2.3. Phân độ tăng huyết áp theo khuyến cáo chẩn đoán và điều trị của Hội tăng Huyết áp Việt Nam và Hội Tim mạch Việt Nam VNHA/VSH 2018 [8]

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

** Tiền tăng huyết áp khi HA TT > 120-129 mmHg và HA TTr > 80-89 mmHg.

Lưu ý Khi HA không cùng mức phân loại thì chọn mức HA tâm thu hay tâm trương cao nhất. THA tâm thu đơn độc xếp loại theo mức HATT.

2.2.3.3. Phương pháp lọc máu chu kỳ

- Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân được tư vấn, cung cấp các thông tin cần thiết của lọc máu chu kỳ. Chuẩn bị bệnh nhân trước khi lọc máu chu kỳ như làm lỗ dò động-tĩnh mạch, vaccin phòng viêm gan siêu vi B...

Bệnh nhân được lọc máu 3 lần/tuần, cách ngày với tổng lượng thời gian 12 giờ/tuần.

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

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

2.2.4. Các biến số cận lâm sàng

2.2.4.1. Các xét nghiệm chung

- Quy định về lấy máu tĩnh mạch để làm xét nghiệm huyết học và sinh hóa (xét nghiệm chung và xét nghiệm khoáng xương), cho vào ống nghiệm máu chất chống đông khi xét nghiệm mẫu huyết tương và không có chống đông đối với mẫu huyết thanh.

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

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

- **Công thức máu:** Công thức máu được đếm bằng máy Celltac Alpha MEK 6510 K

+ Chẩn đoán và phân độ thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn theo K/DOQI.

Bảng 2.4: Chẩn đoán và phân chia mức độ thiếu máu (K/DOQI 2003) [79].

Mức độ	Hemoglobin (g/L)
Nặng	Nam: $100 \leq \text{Hemoglobin} < 130$
	Nữ: $100 \leq \text{Hemoglobin} < 120$
Vừa	$80 \leq \text{Hemoglobin} < 100$
Nặng	$\text{Hemoglobin} < 80$

- **Urê, creatinin, Albumin máu, mức lọc cầu thận:**

+ Ure máu:

Phương pháp: Định lượng ure máu bằng phương pháp của Neuman.U và Jiegenhorn (dùng enzyme urase).

Tiến hành trên máy phân tích tự động Screen Master 3000.

Giá trị bình thường (tham khảo): 2,1 - 6,6 mmol/l [100]

+ Creatinin máu.

Phương pháp định lượng creatinine máu bằng phương pháp Jaffe.

Nguyên tắc là creatinin tạo thành 1 phức hợp màu với dung dịch acid picric trong dung dịch kiềm.

Tiến hành trên máy phân tích tự động Screen Master 3000.

Giá trị bình thường (tham khảo) 53-115 $\mu\text{mol/l}$ [3]

+ Albumin máu.

Phương pháp: Định lượng albumin máu theo nguyên tắc albumin huyết thanh tác dụng với bromocresol green trong môi trường của dung dịch đệm succinate pH 4.2 tạo phức hợp màu xanh lục. Độ đậm màu tỷ lệ thuận với nồng độ albumin huyết thanh ở bước sóng 620 nm bằng phép đo điểm cuối.

Tiến hành trên máy phân tích tự động Screen Master 3000.

Giá trị bình thường (tham khảo): 34 – 48 g/L [3]

+ Mức lọc cầu thận.

Mức lọc cầu thận ước tính (eMLCT) được tính bằng công thức CKD-EPI 2009 [104].

$$\text{eMLCT (ml/phút/1.73m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{sCr/k}, 1)^\alpha \times \max(\text{sCr/k}, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{tuổi}}$$

Nếu là nữ giới: x 1,118

Nếu là người da đen: x 1,159

Trong đó:

sCr: nồng độ creatinine máu (mg/dl)

k: nữ = 0,7; nam = 0,9

α : nữ = -0,329; nam = - 0,411

min: số nhỏ nhất của sCr/k hoặc 1

max: số lớn nhất của sCr/k hoặc 1

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

Tuổi: tính theo năm

2.2.4.2. Các xét nghiệm về khoáng xương

- Xét nghiệm Canxi máu

Phương pháp xét nghiệm canxi máu toàn phần

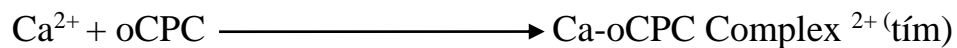
+ Công cụ thực hiện: Máy Architect Plus 16200 Abbott

+ Mẫu máu: huyết tương tĩnh mạch với chống đông là heparin.

+ Bảo quản: 2- 8°C trong 1 tuần

+ Nguyên tắc phản ứng: pH = 10,6

8- Hydroxyquinoline



+ Thuốc thử:

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

8-Hydroxyquinoline 7,16 mmol/L

o-Cresolphthalein complexone 82,0 $\mu\text{mol/L}$

+ Giá trị bình thường (tham khảo) canxi máu toàn phần: 2,15 – 2,55 mmol/L [3].

+ Công thức tính canxi hiệu chỉnh [79]:

Canxi hiệu chỉnh = canxi máu toàn phần + [0,8 x (4 – albumin huyết thanh)]. (Albumin huyết thanh được tính theo đơn vị g/dL)

Canxi máu toàn phần: mg/dl ($\text{mg/dL} \times 0,25 = \text{mmol/L}$).

* Chẩn đoán rối loạn canxi máu (canxi máu hiệu chỉnh) dành cho bệnh nhân lọc máu (5D) theo tiêu chuẩn KDIGO [51] [52]

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

Canxi máu tăng (hiệu chỉnh): > 2,6 mmol/L

Canxi máu giảm (hiệu chỉnh): < 2,1 mmol/L.

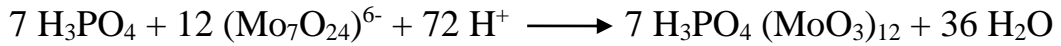
- Xét nghiệm Phospho máu

+ Công cụ thực hiện: Máy Architect Plus 16200 Abbott.

+ Mẫu máu: 2ml huyết thanh chống đông bằng heparin.

+ Bảo quản mẫu: 15-25⁰C: 1 ngày, 2-8 ⁰C: 4 ngày, < 20⁰C: 90 ngày

+ Nguyên tắc phản ứng: phospho vô cơ sẽ phản ứng với molybdate để tạo thành phức hợp heteropolyacid. Sự hấp thụ màu được đo ở bước sóng 340/380 nm, cường độ màu tỉ lệ với nồng độ phospho vô cơ trong mẫu [3].



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

+ Công thức chuyển đổi đơn vị: mmol/L = 0,323 x mg/dL

+ Giá trị bình thường (tham khảo) phospho máu: 0,87 – 1,45 mmol/L.

* Chẩn đoán rối loạn phospho máu dành cho bệnh nhân lọc máu (5D) theo tiêu chuẩn của KDIGO [51] [52]:

Giảm: < 0,8 mmol/L.

Bình thường: 0,8 – 1,50 mmol/L.

Tăng: > 1,50 mmol/L.

- Chỉ số Ca x P

Chỉ số Ca x P: Là tích của canxi máu hiệu chỉnh theo albumin máu nhân với Phospho máu.

Đơn vị: mmol ²/l²

* Chẩn đoán rối loạn chỉ số Ca x P dành cho bệnh nhân lọc máu (5D) theo tiêu chuẩn K/DOQI:

Bình thường: < 4,4 mmol ²/l².

Tăng: ≥ 4,4 mmol ²/l².

- Xét nghiệm iPTH máu.

+ Công cụ thực hiện: Máy Cobas e 8100 của Hãng Roche.

+ Mẫu máu: lấy 2ml huyết tương hòa với heparin / EDTA, sodium citrate...

+ Bảo quản: > 25⁰C trong 24 giờ, 2-8 ⁰C trong 3 ngày, < -20⁰C trong 90 ngày

+ Thuốc thử:

* Hóa chất gồm 3 lọ

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

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

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

+ Bảo quản nhiệt độ tốt nhất từ 2-8⁰C

Không mở nắp, bảo quản 2-8⁰C dùng được đến hết hạn sử dụng.

Sau khi mở nắp, bảo quản 2-8⁰C dùng được trong 12 tuần (chú ý: đóng mở nắp bằng tay trước và khi sử dụng)

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

+ Tiến hành: Hóa chất đã được chuẩn và kiểm tra đạt.

Mẫu thử đã được tách cúp và dán Barcode

Chọn Workplace → Test Selection → Sample ID → nhập Barcode → chọn Test → Save → Start 2 lần.

+ Giới hạn đo: 1,2 - 5000 pg/ml hay 0,127 – 530 pmol/L

+ Giá trị bình thường (tham khảo): 10 – 65 pg/mL hay 1,6 – 6,9 pmol/L.

* Chẩn đoán rối loạn PTH theo tiêu chuẩn KDIGO dành cho bệnh nhân lọc máu (5D) [51] [52]:

Giảm: < 130 pg/mL.

Bình thường: 130 đến 600 pg/mL.

Tăng: > 600pg/mL.

- Xét nghiệm Vitamin D máu (25 OH D)

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

+ Giai đoạn ủ thứ nhất: 25-OH vitamin D3 trong mẫu bệnh phẩm cạnh tranh với biotin có gắn vitamin D trong phức hợp trong thuốc thử R2 (gồm biotin-vitaminD/polyclonal 25-OH vitamin D3 - Kháng thể đặc hiệu có gắn ruthenium). Phần còn lại của phức hợp phụ thuộc vào nồng độ chất phân tích trong mẫu.

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

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

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

+ Công cụ, hóa chất

* Công cụ: Máy Cobas e 8100 của hãng Roche.

* Hóa chất

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

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

Lọ 3 (R2) nắp màu đen, có anti-25-OH vitamin D3-Ab~Ru (bpy), 25-OH vitamin D derivate~biotin thể tích 9 mL: Polyclonal anti-25-OH vitamin D3 antibody (cừu) đánh dấu bằng phức hợp ruthenium 1.5 mg/L, biotinylated 25-OH vitamin D 0.15 mg/L, phosphate buffer 20 mmol/L, pH 6.5

- Các bước tiến hành:

+ Lấy bệnh phẩm

Thực hiện trên mẫu máu, có thể sử dụng: Huyết thanh; Huyết tương: dùng chất chống đông Li-Heparin, EDTA.

Tính ổn định của mẫu: Mẫu ổn định 8h/ nhiệt độ 18-25°C; 4 ngày/ nhiệt độ 28°C, 6 tháng/nhiệt độ -20°C. Không để đông đá với mẫu huyết tương dùng chống đông Li-heparin.

+ Tiến hành kỹ thuật

* Chuẩn bị máy phân tích

Dùng đường chuẩn theo mẫu nhà sản xuất

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

* Phân tích mẫu

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

Mẫu sau khi ly tâm được chuyển vào khay đựng bệnh phẩm

Đánh số (hoặc ID của người bệnh), chọn test và thao tác theo protocol của máy, máy sẽ tự động phân tích.

- Nhận định kết quả:

Trị số tham khảo: 30 - 80 (ng/mL).

- Chẩn đoán rối loạn 25 OH D máu dành cho bệnh nhân lọc máu (5D) theo tiêu chuẩn của KDIGO [51] [52]:

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

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

- **Xét nghiệm Nhôm máu**

+ Công cụ thực hiện: Phân tích nhôm máu bằng hệ thống khối phổ plasma cảm ứng ICP-MS 7700x của hãng Agilent, thực hiện tại Trung tâm

dịch vụ phân tích thí nghiệm Thành phố Hồ Chí Minh (02 Nguyễn Văn Thủ, Phường Đakao, Quận 1, Tp HCM). Các thông số của máy:

Thông số	Giá trị
RF power	1450 – 1550W
Plasma gas	15L/min
Aux.gas	1.0L/min
Carrier gas	1.05L/min
Sampling depth	8-9mm
Integration Time/Mass	0.3S
Mass	27

+ Quy trình kỹ thuật:

Phân tích trên mẫu máu: huyết thanh.

Sử dụng hệ thống xử lý mẫu microwave của hãng CEM.

Hút mẫu vào ống xử lý mẫu Teflon, thêm vào mỗi ống axit HNO₃; H₂O₂; thêm dung dịch kiểm soát Au và Lu. Đậy nắp và đặt các ống xử lý mẫu vào lò vi sóng. Gia nhiệt lên 190⁰C giữ 10 phút → làm nguội → định mức 50mL → đo ICP-MS 7700.

Chuẩn đo máy pha từ chuẩn Al 1000mg/L của Merck. Dãy điểm chuẩn (Al mg/L): 0.01 0.05 0.10 0.50 1.0 5.0

Dung dịch nội chuẩn Rh, In, Ir 100µg/L.

Kết quả đo:

$$\text{Hàm lượng mẫu (mg/L)} = \frac{\text{KQĐ} \times \text{Vđm}}{\text{Gm}}$$

Trong đó:

KQĐ: Kết quả đo được đọc trên máy (ppm)

Vđm: Thể tích định mức mẫu (mL)

Gm: Khối lượng mẫu (g)/Thể tích mẫu (mL)

F: hệ số pha loãng mẫu.

- + Phân tích kết quả giữa nhóm nghiên cứu và nhóm tham chiếu (đối chứng).
- + Phân loại Nhôm máu dành cho bệnh nhân lọc máu (5D) theo tiêu chuẩn của KDOQI [79].

Đối với bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ [79]:

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

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

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

- Xét nghiệm beta 2 microglobulin máu

+ Định lượng beta 2 microglobulin dựa trên nguyên lý miễn dịch, theo phương pháp miễn dịch đo độ đục. Mẫu bệnh phẩm được cho thêm thuốc thử R1 (đệm), sau đó cho thêm thuốc thử 2 (kháng thể kháng beta 2 microglobulin-latex) và phản ứng bắt đầu xảy ra. Hạt latex gắn kháng thể kháng beta 2 microglobulin phản ứng với kháng nguyên có trong mẫu bệnh phẩm để tạo thành phức hợp kháng nguyên – kháng thể. Nồng độ beta 2 microglobulin tỷ lệ với độ đục, dựa trên đường chuẩn sẽ tính được nồng độ beta 2 microglobulin.

+ Công cụ thực hiện: Máy Siemens Immulite 2000 Xpi

+ Lấy mẫu: Phân tích mẫu trong máu, có thể dùng: huyết thanh, huyết tương, chất chống đông Li-heparin, EDTD

+ Bảo quản: 3 ngày nhiệt độ từ 2-8⁰C và 6 tháng nhiệt độ (-15⁰C) đến (-25⁰C).

+ Hóa chất:

Thuốc thử 1 (R1): đệm TRISa/HLC: 23g/L, pH 8.7; NaCl: 19 g/L; EDT: 2g/L, chất bảo quản.

Thuốc thử 2 (R2) Latex particles coated with polyclonal anti-human beta 2 microglobulin antibody (rabbit): 0.5g/L, chất bảo quản.

TRIS = Tris (hydroxymethyl)-aminomethane

Dung dịch chuẩn

Dung dịch QC (2 mức)

+ Chuẩn bị máy phân tích:

Dựng đường chuẩn

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

- Phân tích mẫu:

+ Mẫu bệnh phẩm nên được tiến hành phân tích trong vòng 2 giờ.

+ Mẫu sau khi ly tâm được chuyển vào khay đựng bệnh phẩm

+ Đánh số (hoặc ID của người bệnh): chọn test và theo protocol của máy.

- Nhận định kết quả:

+ Trị số tham khảo: 0.8 – 2.2 mg/L (68 – 186nmol/L)

Hệ số chuyển đổi: mg/L x 84.7 = nmol/L

+ Phân tích kết quả giữa nhóm nghiên cứu và nhóm tham chiếu (đối chứng).

+ Phân loại beta 2 microglobulin máu dành cho bệnh nhân lọc máu (5D) theo tiêu chuẩn của KDOQI [79].

B2 Microglobulin máu ở người bình thường: < 2.0 mg/L.

B2 Microglobulin máu ở bệnh nhân lọc máu (5D) tăng gấp 15 đến 30 lần người bình thường.

2.2.4.3. Đo mật độ xương

- Phương tiện. Mật độ xương được đo bằng phép đo hấp thụ tia X năng lượng kép DEXA, thế hệ máy Hologic Discovery Wi, do Hoa kỳ sản xuất.

- Nguyên tắc.

+ Dùng tia X có 2 mức năng lượng khác nhau quét qua một khối xương, máy sẽ đo độ hấp thụ năng lượng tia X của xương, tính ra được khối lượng chất khoáng của xương tính bằng gram (BMC- Bone Mineral Content).

+ Diện tích S của khối xương cũng được máy đo trực tiếp (tính bằng cm²).

+ Lấy BMC chia cho diện tích S sẽ được Mật độ xương (còn gọi là area BMD- Bone Mineral Density) và từ đó Mật độ xương có đơn vị là gram/cm².

+ Ưu điểm.

Chính xác, sai số ~1%

Sử dụng bức xạ năng lượng thấp => an toàn

Đo được nhiều vị trí: cột sống, cổ xương đùi, cẳng tay, toàn thân

+ Nhược điểm.

Chỉ đo được mật độ xương trên một diện tích (g/cm^2), không đo được mật độ xương trong một thể tích như phương pháp chụp cắt lớp vi tính định lượng (QCT - Quantitative Computed Tomography).

Các gai xương ở cột sống làm cho phép đo kém chính xác (BMD cao hơn thực tế).

- Chống chỉ định đo DEXA.

Phụ nữ đang mang thai (tuyệt đối)

Bệnh nhân đã dùng các chất sau đây trong vòng 7 ngày: Iod, Barium, đồng vị phóng xạ.

- Chẩn đoán loãng xương dựa vào trị số T-Score.

$$\text{T-Score} = (\text{BMD} - \text{mBMD}) / \text{SD}.$$

Trong đó:

+ BMD: Mật độ xương của đối tượng khảo sát

+ mBMD: Mật độ xương trung bình quần thể dân số tuổi từ 20-30 tuổi.

+ SD: độ lệch chuẩn của BMD trung bình của quần thể dân số trên.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương theo Tổ chức y tế thế giới (WHO) [100]

+ T-Score ≥ -1 : Bình thường

+ $-2.5 < \text{T-Score} < -1$: Thiếu xương

+ T-Score ≤ -2.5 : Loãng xương

+ Loãng xương + tiền sử gãy xương : loãng xương nặng

2.2.4.4. Chụp phim bụng tìm canxi hóa mạch máu

- Phương tiện: Máy chụp X quang HF 525, tại Khoa chẩn đoán hình ảnh, thăm dò chức năng BV Quận 2, thành phố Hồ Chí Minh.

- Nguyên tắc:

Theo khuyến cáo của KDIGO, ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3-5D cần chụp một phim XQ bụng bên (lateral abdominal radiograph) để phát hiện canxi hóa (vôi hoá) mạch máu và làm siêu âm tim để phát hiện vôi hoá các van tim [51] [52].

- Kỹ thuật X quang bụng bên: Thực hiện theo khuyến cáo của Kauppila và cộng sự, một phim X quang bụng bên lấy từ đốt sống ngực 10 (T10) đến hết đốt sống cùng thứ 2 (S2). Khoảng cách từ bóng đèn phim 1m, 94 kV [65].

- Đánh giá kết quả:

Việc phân tích, đánh giá hình ảnh X quang được thực hiện bởi bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh.

Vôi hoá động mạch chủ bụng được tính theo thang điểm canxi hóa động mạch chủ bụng (AAC).

Trên phim bụng bên, canxi hoá động mạch chủ được tính cho từng đốt sống riêng biệt từ L1-L4. Điểm giữa các khoảng gian đốt là mốc phân chia cho từng đoạn.

Điểm được tính riêng cho thành trước và thành sau của động mạch chủ theo thang điểm từ 0 đến 3.

0: Không có vôi hoá động mạch chủ bụng.

1: vôi hoá rải rác, chiếm ít hơn 1/3 chiều dài của đoạn động mạch chủ bụng được tính.

2: vôi hoá chiếm từ 1/3 đến dưới 2/3 chiều dài của đoạn động mạch chủ bụng được tính.

3: vôi hoá chiếm hơn 2/3 chiều dài của đoạn động mạch chủ bụng được tính. AAC là tổng điểm canxi hoá của cả thành trước và thành sau của bốn đoạn, AAC có kết quả thay đổi từ 0-24 điểm.

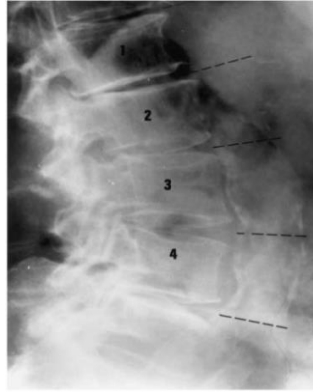
-Nhận định kết quả qua thang điểm Kauppila và cộng sự:

Không có canxi hóa động mạch chủ bụng khi AAC = 0 điểm.

Canxi hoá động mạch chủ bụng nhẹ khi AAC từ 1 – 4.

Canxi hoá động mạch chủ bụng vừa, nặng khi AAC \geq 4.

Trong đề tài nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi chỉ nghiên cứu canxi hóa động mạch chủ bụng bằng X quang bụng bên. Phân tích, đánh giá hình ảnh X quang được thực hiện bởi bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh. Canxi hoá động mạch chủ bụng được tính theo thang điểm Kauppila (AAC) và ghi nhận có canxi hoá động mạch chủ bụng khi bệnh nhân có AAC \geq 4 điểm.



Hình 2.1: Thang điểm Kauppila được tính cho 4 đoạn riêng biệt từ L1-L4

	Posterior	Anterior	Sum A+P	Affected A+P	Affected A or P
L1	0	0	0	0	0
L2	2	1	3	2	1
L3	3	3	6	2	1
L4	3	3	6	2	1
			15	6	3 Total
			24	8	4 Maximum

Hình 2.2: Ví dụ thang điểm Kauppila được tính cho hình 2.1 này AAC là 15

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học trên máy tính bằng chương trình SPSS phiên bản 20.0 và Excel 2010. Số liệu được rà soát tính phù hợp bằng phần mềm SPSS trước khi xử lý, phân tích [13].

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

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

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

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

Sử dụng test T và ANOVA cho các biến số định lượng có phân bố chuẩn và các test phi tham số nếu các biến số định lượng không có phân bố chuẩn.

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

2.2.5.1. Công thức tính trung bình và độ lệch chuẩn

Số trung bình

Phương sai

$$\bar{x} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

Độ lệch chuẩn $S = \sqrt{s^2}$ trong đó n là cỡ mẫu

2.2.5.2. So sánh 2 trung bình bằng phương pháp kiểm định t hai mẫu độc lập

$t = \frac{\bar{x}_2 - \bar{x}_1}{SED}$ trong đó \bar{x}_1, \bar{x}_2 lần lượt là số trung bình 2 mẫu và SED là độ

lệch chuẩn của $(\bar{x}_2 - \bar{x}_1)$, $SED = \sqrt{SE_1^2 + SE_2^2}$ trong đó SE_1, SE_2 là sai số chuẩn của 2 mẫu.

2.2.5.3. So sánh 2 tỷ lệ

$Vd = \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)p(1-p)$ trong đó $p = \frac{x_1+x_2}{n_1+n_2}$;

$Z = d / Vd$ với $d = p_1 - p_2$

2.2.5.4. Đánh giá tương quan Pearson

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

Trong đó \bar{x}, \bar{y} là giá trị trung bình của biến số x, y

Đánh giá mức độ tương quan: ta có $|r| \leq 1$

$r = 0$	Không tương quan gì với nhau
$ r \geq 0,9$	Tương quan rất chặt chẽ
$0,7 \leq r < 0,9$	Tương quan chặt chẽ
$0,5 \leq r < 0,7$	Tương quan khá chặt chẽ
$0,3 \leq r < 0,5$	Tương quan mức độ vừa
$ r < 0,3$	Tương quan yếu
$r > 0$	Tương quan thuận
$r < 0$	Tương quan nghịch

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

- Tất cả các biến số độc lập chủ yếu đều được xem xét bằng phép toán hồi quy đơn biến để xác định có liên quan với biến số phụ thuộc hay không.

- Các biến số độc lập có liên quan trong kết quả hồi quy đơn biến đều được đưa vào xét tính liên quan với biến số phụ thuộc bằng phép toán hồi quy đa biến theo phương pháp Enter trong phần mềm SPSS. Riêng mục mật độ xương (MĐX), khi xem xét độ chênh thì xét theo độ chênh của độ lệch chuẩn thay vì độ chênh của đơn vị MĐX (Theo tác giả Nguyễn văn Tuấn, Phân tích dữ liệu với R) [17].

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

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

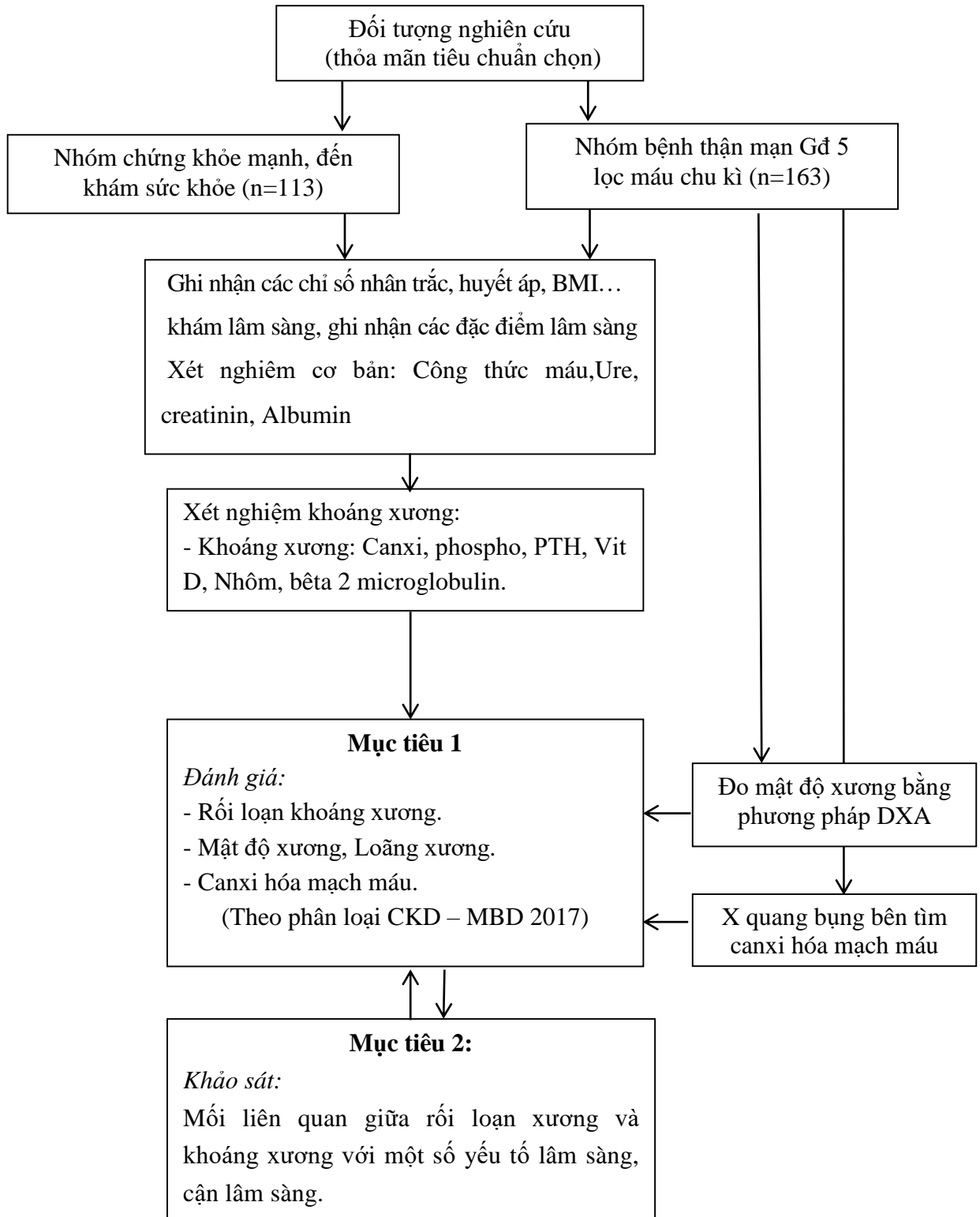
+ Được sự đồng thuận của của bệnh nhân: Tôn trọng ý kiến của đối tượng nghiên cứu và bệnh nhân có quyền từ chối.

+ Các số liệu thu thập chính xác, trung thực và bí mật.

+ Các xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu là vì quyền lợi bệnh nhân và chi phí do nghiên cứu sinh chi trả.

+ Thực hiện nghiên cứu không vi phạm đạo đức y sinh học.

2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 276 người, gồm 163 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị bằng lọc máu chu kỳ và 113 người khỏe mạnh làm nhóm chứng, chúng tôi có được các kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới và nhân trắc

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

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

Nhận xét:

Phân nhóm tuổi, giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ nam và nữ của 2 nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$). Tỷ lệ nam/nữ của nhóm bệnh là 96/67 (1,43) và của nhóm chứng là 61/52 (1,17).

Không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ và nhóm chứng ($p > 0,05$).

Bảng 3.2. Chỉ số nhân trắc của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số nhân trắc		Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
Cân nặng (kg)	Nữ	51,40 ± 8,82	54,44 ± 6,92	0,04
	Nam	58,60 ± 7,93	68,21 ± 8,80	0,03
	Chung	55,50 ± 9,11	61,88 ± 10,52	0,0001
Chiều cao (m)	Nữ	1,52 ± 0,05	1,56 ± 0,06	0,0001
	Nam	1,65 ± 0,05	1,67 ± 0,05	0,016
	Chung	1,60 ± 0,08	1,62 ± 0,08	0,04
BMI (kg/m ²)	Nữ	21,96 ± 3,59	22,41 ± 2,13	0,42
	Nam	21,54 ± 3,00	24,35 ± 2,52	0,0001
	Chung	21,71 ± 3,25	23,46 ± 2,53	0,0001

Nhận xét: Cân nặng, chiều cao và chỉ số khối cơ thể (BMI) của nhóm chứng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh ($p < 0,05$).

3.1.2. Thời gian lọc máu

Bảng 3.3. Thời gian đã lọc máu của bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Thời gian lọc máu	Ngắn nhất	Dài nhất	Trung bình
Tháng	12	276	71,63 ± 47,54
Năm	1	23	5,97 ± 3,96

Nhận xét: Thời gian trung bình đã lọc máu của bệnh nhân lọc máu chu kỳ là 71,63 tháng (5,97 năm). Bệnh nhân lọc máu dài nhất là 23 năm.

3.1.3. Huyết áp

Bảng 3.4. Huyết áp của của bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

TB HA Tâm thu (mmHg)	Chung (n = 163)	136,50 ± 2,79	
	Nam (n = 96)	142,81 ± 22,88	
	Nữ (n = 67)	127,46 ± 22,25	
TB HA Tâm trương (mmHg)	Chung (n = 163)	78,47 ± 11,25	
	Nam (n = 96)	81,15 ± 10,45	
	Nữ (n = 67)	74,63 ± 11,33	
Tăng huyết áp	Chung (n = 163)	97/163	59,51%
	Nam (n = 96)	69/96	71,87 %
	Nữ (n = 67)	28/67	41,79 %

Nhận xét: Tăng huyết áp ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ là 59,51%.

3.1.4. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa cơ bản

Bảng 3.5. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa cơ bản của đối tượng nghiên cứu.

Xét nghiệm	Nhóm bệnh (n=163)	Nhóm chứng (n=113)	p
Hồng cầu (T/L)	3,49 ± 0,74	4,68 ± 0,60	<0,0001
Hb (g/L)	99, 9 ± 17,7	138, 2 ± 18,8	<0,0001
Hct (%)	30,20 ± 6,05	40,99 ± 6,18	<0,0001
Albumin (g/L)	36,73 ± 4,88	40,91 ± 3,36	<0,0001
Ure (mmol/L)	20,26 ± 7,39	5,93 ± 1,11	<0,0001
Creatinin (µmol/L)	947,33 ± 291,13	74,64 ± 12,81	<0,0001
MLCT (ml/phút)	5,25 ± 1,97	103,40 ± 20,20	<0,0001

Nhận xét: Số lượng trung bình của hồng cầu và hemoglobin, hematocrite, albumin máu, MLCT ở nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Nồng độ trung bình của ure, creatinin máu của nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.1.5. Tình trạng thiếu máu

Bảng 3.6. Tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ

Tình trạng thiếu máu	n	%
Bình thường	15	9,20
Thiếu máu nhẹ	66	40,49
Thiếu máu vừa	64	39,27
Thiếu máu nặng	18	11,04
Tổng cộng	163	100,00

Nhận xét: Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ lên đến 90,80%, chủ yếu là thiếu máu nhẹ (40,49%) và thiếu máu vừa (39,27%).

3.2. KẾT QUẢ VỀ KHOÁNG XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG VÀ CANXI HÓA MẠCH MÁU Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN LỌC MÁU CHU KỲ

3.2.1. Kết quả về các khoáng xương

3.2.1.1. Nồng độ trung bình các khoáng xương

Bảng 3.7. Nồng độ trung bình các yếu tố khoáng xương của đối tượng nghiên cứu

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

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ các khoáng xương giữa nhóm bệnh với nhóm chứng: canxi, phospho, PTH, vitamin D, beta 2 microglobulin máu ($p < 0,001$), nhôm máu ($p < 0,01$) và tích canxi x phospho máu ($p < 0,05$).

3.2.1.2. Phân loại rối loạn khoáng xương của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.8. Phân loại rối loạn canxi máu theo KDIGO của nhóm LMCK

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

Nhận xét: Ở nhóm LMCK, rối loạn canxi máu chiếm 57,67%, gồm 47,85% giảm (hạ) canxi máu và 9,82% tăng canxi máu.

Bảng 3.9. Phân loại rối loạn phospho máu theo KDIGO của nhóm LMCK

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

Nhận xét: Có 74,23% tăng phospho máu theo phân loại của KDIGO.

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

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

Nhận xét: Ở nhóm LMCK có 48,47% tăng chỉ số tích Canxi x Phospho máu theo phân loại của K/DOQI.

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

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

Nhận xét: Ở nhóm LMCK nồng độ PTH máu trong khoảng khuyến cáo của KDIGO (130 - 600 pg/mL) đạt 44,78%. Tăng PTH máu (> 600 pg/mL) chiếm 34,36% và PTH máu thấp (< 130 pg/mL) chiếm 20,86 %.

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

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

Nhận xét: Ở nhóm LMCK, vitamin D máu dưới mức khuyến cáo của KDIGO là 69,94%, trong đó không đầy đủ vitamin D (15 – 30 ng/mL) chiếm tỷ lệ 60,74% và thiếu vitamin D (< 15 ng/mL) chiếm tỷ lệ 9,20%.

Tỷ lệ thiếu vitamin D và không đầy đủ vitamin D ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ cao hơn so với nhóm chứng rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

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

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

Nhận xét: 97,55% bệnh nhân LMCK có mức nhôm máu đạt khuyến cáo của KDOQI dưới 20 ($\mu\text{g/L}$) và 2,45% có mức nhôm máu từ 20 – 60 ($\mu\text{g/L}$).

Phân nhóm nồng độ nhôm máu theo KDOQI không khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm LMCK và nhóm chứng, giữa giới tính của 2 nhóm ($p > 0,05$).

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

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

Nhận xét: Nồng độ beta 2 microglobulin máu ở nhóm LMCK tăng dần theo thời gian lọc máu rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). So với thời gian lọc máu ≤ 2 năm, nồng độ beta 2 microglobulin máu trong khoảng thời gian > 2 - ≤ 6 năm chưa có khác biệt ($p > 0,05$) nhưng có khác biệt trong khoảng thời gian > 6 - ≤ 10 năm và > 10 năm ($p < 0,05$).

3.2.1.3. Kết quả về rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ

Bảng 3.15. Rối loạn các chỉ số khoáng xương theo KDIGO ở nhóm LMCK

Loại rối loạn	Bình thường	Rối loạn	Tổng cộng
Canxi	n	69	94
	%	42,33	57,67
Phospho	n	42	121
	%	25,77	74,23
Tích Ca x P	n	84	79
	%	51,53	48,47
PTH	n	73	90
	%	44,78	55,22
Vitamin D	n	49	114
	%	30,06	69,94

Nhận xét: Ở bệnh nhân LMCK, tỷ lệ rối loạn các yếu tố khoáng xương sắp xếp theo thứ tự là phospho (74,23%), vitamin D (69,94%), canxi (57,67%), PTH (55,22%) và tích Canxi x P (48,47%).

Bảng 3.16. Tỷ lệ bệnh nhân đạt tiêu chuẩn các chỉ số khoáng xương theo KDIGO ở nhóm LMCK

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

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đạt tiêu chuẩn về nồng độ khoáng xương theo KDIGO giảm dần như sau: PTH (44,78%), canxi (42,33%), vitamin D (30,06%), phospho (25,77%). Tỷ lệ bệnh nhân đạt 3 tiêu chuẩn khoáng xương (Ca, P, PTH) theo KDIGO chỉ có 4,91%. Tỷ lệ bệnh nhân đạt 4 tiêu chuẩn khoáng xương (Ca, P, PTH, vitamin D) theo KDIGO chỉ 4,29%.

3.2.2. Kết quả về mật độ xương

Bảng 3.17. Mật độ xương trung bình đo ở cột sống thắt lưng, toàn bộ xương đùi, cổ xương đùi ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Mật độ xương	n	TB ± ĐLC (g/cm ²)	Nhỏ nhất - Lớn nhất
CSTL	163	0,955 ± 0,244	0,366 – 1,495
Toàn bộ XĐ	163	0,846 ± 0,274	0,303 – 1,598
CXĐ	163	0,752 ± 0,249	0,178 – 1,492
p = 0,0001			

Nhận xét: Mật độ xương ở nhóm LMCK giảm dần theo thứ tự: cột sống thắt lưng (0,955 ± 0,244g/cm²), toàn bộ xương đùi (0,846 ± 0,274 g/cm²), cổ xương đùi (0,752 ± 0,249 g/cm²). MDX trung bình tại 3 vị trí đo ở nhóm LMCK khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,0001).

Bảng 3.18. Mật độ xương phân theo giới ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ

Mật độ xương	n	TB± ĐLC (g/cm ²)	Nhỏ nhất - Lớn nhất	p
CSTL				
Nam	96	0,998 ± 0,226	0,384 – 1,429	0,024
Nữ	67	0,893 ± 0,256	0,366 – 1,495	
Toàn bộ XĐ				
Nam	96	0,890 ± 0,264	0,330 – 1,598	0,015
Nữ	67	0,784 ± 0,278	0,303 – 1,575	
CXĐ				
Nam	96	0,794 ± 0,246	0,309 – 1,492	0,0096
Nữ	67	0,692 ± 0,242	0,178 – 1,285	

Nhận xét: Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, mật độ xương trung bình nam cao hơn nữ có ý nghĩa thống kê ở tất cả 3 vị trí được đo: cột sống thắt lưng ($p < 0,05$), toàn bộ xương đùi ($p < 0,05$), cổ xương đùi ($p < 0,01$).

Bảng 3.19. Mật độ xương phân theo độ tuổi ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ

Vị trí	TB ± ĐLC (g/cm ²)			p
	< 40 tuổi (n=44)	40 – 60 tuổi (n=77)	> 60 tuổi (n=42)	
CSTL	0,996 ± 0,246	0,972 ± 0,238	0,880 ± 0,241	0,061
Toàn bộ XĐ	0,924 ± 0,211	0,860 ± 0,241	0,739 ± 0,351	0,0001
CXĐ	0,824 ± 0,258	0,789 ± 0,219	0,609 ± 0,238	0,005

Nhận xét: Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, mật độ xương trung bình giảm dần theo tuổi có ý nghĩa thống kê ở vị trí toàn bộ xương đùi ($p < 0,001$) và cổ xương đùi ($p < 0,01$) nhưng không có khác biệt tại vị trí cột sống thắt lưng ($p > 0,05$).

Bảng 3.20. Tỷ lệ loãng xương theo WHO dựa vào mật độ xương tại từng vị trí đo ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

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

Nhận xét: Tỷ lệ loãng xương tăng dần từ CSTL, toàn bộ XĐ và CXĐ theo các tỷ lệ 15,34%, 17,18%, 19,63%. Tỷ lệ thiếu xương tăng dần từ CSTL, cổ xương đùi và toàn bộ XĐ theo các tỷ lệ 33,13%, 36,81%, 40,49%.

Bảng 3.21. Tỷ lệ loãng xương theo tiêu chuẩn của WHO ở bệnh nhân LMCK.

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

Nhận xét: Dựa theo tiêu chuẩn của WHO, khi có T- Score $\leq 2,5$ tại 1 trong 3 vị trí đo (hoặc CSTL hoặc toàn bộ XĐ hoặc CXĐ), trên nhóm LMCK có 47 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 28,83% có loãng xương và 66 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 40,49% thiếu xương.

Bảng 3.22. Mật độ xương tại CSTL theo tiêu chuẩn WHO ở nhóm LMCK.

CSTL Phân loại	n	TB \pm ĐLC (g/cm ²)	Nhỏ nhất - lớn nhất	p
Loãng xương	47	0,774 \pm 0,166	0,449 – 1,287	0,0001
Thiếu xương	66	0,967 \pm 0,248	0,384 – 1,495	
Bình thường	50	1,108 \pm 0,184	0,366 – 1,480	

Nhận xét: Mật độ xương tại cột sống thắt lưng ở nhóm bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương thấp hơn nhóm không loãng xương có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.23. Mật độ xương tại toàn bộ XĐ theo WHO ở nhóm LMCK.

Toàn bộ XĐ Phân loại	n	TB ± ĐLC (g/cm²)	Nhỏ nhất - lớn nhất
Loãng xương	47	0,624 ± 0,232	0,303 - 1,274
Thiếu xương	66	0,852 ± 0,238	0,450 - 1,571
Bình thường	50	1,047 ± 0,183	0,677- 1,598

Nhận xét: Mật độ xương tại toàn bộ xương đùi ở nhóm bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương thấp hơn nhóm không loãng xương có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.24. Mật độ xương tại CXĐ theo tiêu chuẩn WHO ở nhóm LMCK.

CXĐ Phân loại	n	TB ± ĐLC (g/cm²)	Nhỏ nhất - lớn nhất
Loãng xương	47	0,555 ± 0,159	0,302 – 1,105
Thiếu xương	66	0,752 ± 0,185	0,394 – 1,410
Bình thường	50	0,937 ± 0,251	0,178 – 1,492

Nhận xét: Mật độ xương tại CXĐ ở nhóm chẩn đoán loãng xương thấp hơn nhóm không loãng xương có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.3. Kết quả về canxi hóa mạch máu

Bảng 3.25. Canxi hóa động mạch chủ bụng ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

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

Nhận xét: Trên 163 bệnh nhân lọc máu chu kỳ có 56 bệnh nhân (tỷ lệ 34, 36%) có canxi hóa động mạch chủ bụng.

Bảng 3.26. Canxi hóa động mạch chủ bụng phân theo giới tính ở bệnh nhân LMCK

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

Nhận xét: Tình trạng canxi hóa động mạch chủ bụng phân theo giới tính khác biệt có ý nghĩa $p < 0,05$.

Bảng 3.27. Canxi hóa động mạch chủ bụng phân theo nhóm tuổi ở bệnh nhân LMCK

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

Nhận xét: Tình trạng canxi hóa động mạch chủ bụng phân theo nhóm tuổi khác biệt có ý nghĩa $p < 0,01$.

Bảng 3.28. Mật độ xương phân theo canxi hóa động mạch chủ bụng ở bệnh nhân LMCK

MDX		Canxi hóa	TB ± ĐLC (g/cm ²)	Nhỏ nhất – Lớn nhất	p
CSTL	Có (n=56)		0,868 ± 0,221	0,449 – 1,460	0,001
	Không (n=107)		1,000 ± 0,244	0,366 – 1,495	
Toàn bộ XD	Có (n=56)		0,827 ± 0,295	0,303 – 1,575	0,493
	Không (n=107)		0,857 ± 0,263	0,330 – 1,598	
CXĐ	Có (n=56)		0,705 ± 0,256	0,302 – 1,492	0,083
	Không (n=107)		0,777 ± 0,243	0,178 – 0,475	

Nhận xét: Ở nhóm LMCK có canxi hóa mạch máu thì MDX tại cột sống thắt lưng thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không có canxi hóa mạch máu ($p = 0,001$). Mật độ xương tại CXĐ và TBXD không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

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

3.3.1. Kết quả tương quan giữa rối loạn khoáng xương với các yếu tố của nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ

3.3.1.1. Kết quả tương quan giữa nồng độ các khoáng xương với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.29. Tương quan giữa nồng độ các khoáng xương với các yếu tố lâm sàng.

Yếu tố khoáng xương		Tuổi	BMI	HATTr	HATT	Thời gian LMCK
Canxi hiệu chỉnh	r	0,066	-0,096	-0,062	-0,078	0,019
	p	0,40	0,23	0,43	0,32	0,81
Phospho	r	-0,342**	0,146	0,135	0,142	0,010
	p	0,0001	0,06	0,09	0,07	0,90
Ca x P	r	-0,232**	0,060	0,038	0,041	0,024
	p	0,003	0,45	0,63	0,60	0,76
PTH	r	-0,083	0,096	-0,093	-0,095	0,336**
	p	0,29	0,22	0,24	0,23	0,0001
Vitamin D	r	-0,166*	-0,101	0,086	0,124	-0,021
	p	0,03	0,20	0,28	0,11	0,79
Nhôm	r	-0,090	-0,039	0,207**	0,209**	-0,045
	p	0,25	0,63	0,008	0,007	0,57
Beta 2 M	r	0,065	-0,012	0,004	0,003	0,233**
	p	0,41	0,88	0,96	0,97	0,003

(** : Tương quan vừa phải, * : Có tương quan)

Nhận xét: - Phospho máu và chỉ số canxi x phospho tương quan nghịch với độ tuổi lần lượt là: $r = -0,342$, $p < 0,001$ và $r = -0,232$, $p < 0,01$. PTH máu tương quan thuận với thời gian lọc máu: $r = 0,336$, $p < 0,001$. Vitamin D máu tương quan nghịch với độ tuổi: $r = -0,166$, $p < 0,05$.

- Nhôm máu tương quan thuận với trị số huyết áp tâm trương và tâm thu lần lượt là: $r = 0,207$, $p < 0,01$ và $r = 0,209$, $p < 0,01$. Beta 2 microglobulin máu tương quan thuận với thời gian lọc máu: $r = 0,233$, $p < 0,01$.

Bảng 3.30. Tương quan giữa khoáng xương với các yếu tố cận lâm sàng

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

Nhận xét: Canxi máu hiệu chỉnh tương quan nghịch với albumin ($r = - 0,917$, $p < 0,001$), hemoglobin ($r = - 0,369$, $p < 0,01$), ure ($r = - 0,178$, $p < 0,05$), creatinin ($r = - 0,188$, $p < 0,05$). Phospho máu tương quan thuận với albumin ($r = 0,156$, $p < 0,05$), ure ($r = 0,328$, $p < 0,01$), creatinin ($r = 0,175$, $p < 0,05$). Chỉ số canxi x phospho máu tương quan nghịch với albumin ($r = - 0,421$, $p < 0,001$), hemoglobin ($r = - 0,232$, $p < 0,01$). Beta 2 microglobulin máu tương quan thuận với ure ($r = 0,168$, $p < 0,05$).

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

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

Nhận xét: Canxi máu hiệu chỉnh tương quan thuận với chỉ số canxi x phospho ($r = 0,492$, $p < 0,001$). Phospho máu tương quan thuận với chỉ số canxi x phospho ($r = 0,809$, $p < 0,001$), PTH ($r = 0,273$, $p < 0,01$). Chỉ số canxi x phospho tương quan thuận với canxi hiệu chỉnh ($r = 0,492$, $p < 0,001$), phospho ($r = 0,809$, $p < 0,001$), PTH ($r = 0,223$, $p < 0,01$).

- Vitamin D máu tương quan nghịch với beta 2 microglobulin ($r = - 0,231$, $p < 0,01$). Ngoài tương quan thuận với phospho và tích Ca xP kể trên, PTH máu còn tương quan nghịch với nhôm ($r = - 0,161$, $p < 0,05$) và tương quan thuận với beta 2 microglobulin máu ($r = 0,247$, $p = 0,001$). Beta 2 microglobulin máu tương quan nghịch với nhôm ($r = - 0,224$, $p < 0,01$).

3.3.1.2. Phân tích hồi qui đa biến giữa rối loạn khoáng xương với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

*** Canxi máu**

Bảng 3.32. Hồi quy đơn biến nồng độ canxi máu với các biến số nghiên cứu

Các biến số	B	Wald	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Tuổi	-0,015	2,016	0,156	0,985	0,966 –1,006
Giới	-0,585	3,273	0,070	0,557	0,295 –1,050
BMI	-0,039	0,624	0,430	0,962	0,874 –1,059
TGLM	-0,034	0,703	0,402	0,967	0,894 –1,046
MLCT	0,072	0,769	0,381	1,075	0,915 –1,263
Huyết áp	0,006	0,000	0,984	1,006	0,534 –1,895
Albumin	0,296	28,917	0,0001	1,345	1,207 –1,498
Phospho	0,137	0,310	0,578	1,147	0,708–1,858
Canxi x P	-0,330	9,765	0,002	0,719	0,584–0,884
PTH	0,000	0,848	0,357	1,000	0,999–1,000
Vit D	0,003	0,045	0,831	1,003	0,973–1,034
Nhôm	0,004	0,018	0,893	1,004	0,942–1,071
Beta 2M	0,000	0,658	0,417	1,000	1,000–1,000

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

Phương trình hồi qui đa biến:

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

* Phospho máu.

Bảng 3.33. Hồi quy đơn biến giữa phospho máu với biến số nghiên cứu

Các biến số	B	Wald	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Tuổi	-0,046	12,872	0,0001	0,955	0,932 – 0,980
Giới	-0,489	1,834	0,176	0,613	0,302 – 1,244
BMI	0,118	3,807	0,051	1,126	0,999 – 1,268
TGLM	0,022	0,223	0,636	1,023	0,932 – 1,122
MLCT	-0,046	0,260	0,610	0,955	0,801 – 1,139
Huyết áp	0,524	2,103	0,147	1,689	0,832 – 3,430
Albumin	0,110	6,288	0,012	1,116	1,024–1,216
Canxi	-1,014	4,945	0,026	0,363	0,149–0,887
Canxi x P	1,925	33,286	0,0001	6,857	3,565–13,189
PTH	0,001	7,885	0,005	1,001	1,000–1,002
Vit D	0,018	0,911	0,340	1,018	0,982–1,055
Nhôm	0,050	1,556	0,212	1,051	0,972–1,136
Beta 2M	0,000	1,319	0,251	1,000	1,000–1,000

Nhận xét: Khi phân tích hồi qui đa biến, với $R = 0,978$, $R^2 = 0,957$, R^2 hiệu chỉnh = 0,956 và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$. Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, chỉ số Cax P và canxi hiệu chỉnh ảnh hưởng lên nồng độ phospho máu có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi qui đa biến:

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

* PTH máu

Bảng 3.34. Hồi quy đơn biến giữa PTH máu với các biến số nghiên cứu

Các biến số	B	Wald	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Tuổi	0,004	0,149	0,699	1,004	0,984 –1,024
Giới	0,103	0,104	0,747	1,109	0,592 –2,078
BMI	0,006	0,016	0,899	1,006	0,915 –1,107
TGLM	0,149	8,079	0,004	1,161	1,047 –1,286
MLCT	0,050	0,378	0,539	1,051	0,897 –1,232
Huyết áp	-0,058	0,032	0,858	0,944	0,503 –1,771
Albumin	-0,066	3,683	0,055	0,937	0,876–1,001
Canxi	0,921	5,747	0,017	2,513	1,183–5,337
Phospho	-0,395	2,537	0,111	0,674	0,414–1,095
Canxi x P	-0,006	0,004	0,952	0,994	0,826–1,197
Vit D	-0,013	0,686	0,408	0,987	0,958–1,017
Nhôm	0,025	0,570	0,450	1,025	0,961–0,1093
Beta 2M	0,000	0,117	0,733	1,000	1,000–1,000

Nhận xét: Khi phân tích hồi qui đa biến, với $R = 0,321$, $R^2 = 0,103$, R^2 hiệu chỉnh = 0,092 và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$. Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, chỉ có thời gian lọc máu có ảnh hưởng lên nồng độ PTH có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi qui đơn biến:

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

* Vitamin D máu

Bảng 3.35. Hồi quy đơn biến giữa Vitamin D máu với các biến số nghiên cứu

Các biến số	B	Wald	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Tuổi	0,008	0,517	0,472	1,008	0,986 – 1,030
Giới	0,776	4,449	0,035	2,172	1,056 – 4,466
BMI	0,034	0,406	0,524	1,035	0,931 – 1,150
TGLM	0,002	0,186	0,667	1,002	0,994 – 1,009
MLCT	-0,146	2,855	0,091	0,864	0,730 – 1,024
Huyết áp	-0,350	0,973	0,324	0,705	0,352 – 1,413
Albumin máu	0,024	0,436	0,509	1,024	0,954 – 1,099
Canxi	-0,653	2,499	0,114	0,521	0,232 – 1,169
Phospho	-0,329	1,534	0,215	0,720	0,428 – 1,211
Canxi x P	-0,199	3,757	0,053	0,819	0,670 – 1,002
PTH	0,000	0,051	0,822	1,000	0,999 – 1,001
Nhôm	0,014	0,152	0,696	1,014	0,946 – 1,088
Beta 2M	0,000	2,344	0,126	1,000	1,000 – 1,000

Nhận xét: Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, rối loạn nồng độ Vitamin D liên quan với giới tính có ý nghĩa $p = 0,035$. Phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy giới nữ có nguy cơ rối loạn Vitamin D gấp 2,17 lần giới nam ($p = 0,035$, CI 95%: 1,056 – 4,466).

* **Nhôm máu****Bảng 3.36.** Hồi quy đơn biến giữa nhôm máu với các biến số nghiên cứu

Các biến số	B	Wald	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Tuổi	-0,034	1,037	0,309	0,967	0,906 –1,032
Giới	0,369	0,133	0,716	1,446	0,199 –10,530
BMI	-0,137	0,998	0,318	0,872	0,667 –1,141
TGLM	-0,045	0,159	0,690	0,956	0,769 –1,190
MLCT	-0,078	0,103	0,748	0,925	0,575 –1,488
Huyết áp	-0,730	0,392	0,531	0,482	0,049 –4,737
Albumin	-0,032	0,087	0,768	0,968	0,782–1,199
Canxi	-0,064	0,003	0,955	0,938	0,101–8,712
Phospho	0,260	0,113	0,736	1,297	0,285–5,900
Canxi x P	0,084	0,084	0,772	1,087	0,618–1,912
PTH	0,001	2,337	0,126	1,001	1,000–1,002
Vitamin D	-0,059	0,800	0,371	0,942	0,828–1,073
Beta2M	0,000	1,625	0,202	1,000	1,000–1,000

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan giữa nhôm máu với các biến số nghiên cứu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

* **Beta 2 microglobulin máu****Bảng 3.37.** Hồi quy đơn biến giữa beta 2 microglobulin máu với biến số nghiên cứu (định lượng)

Các biến số	B	t	p	CI 95%
Tuổi	19,336	0,351	0,726	(-89,556) – 128,228
BMI	-113,255	-0,428	0,669	(-635,515) – 409,005
TGLM	558,626	2,626	0,009	138,603 – 978,648
MLCT	505,538	1,162	0,247	(-353,872) – 128,228
Albumin	-234,709	-1,340	0,182	(-580,614) – 111,196
Canxi	1417,092	0,730	0,466	(-2414,772) – 5248,956
Phospho	1380,951	1,045	0,298	(-1229,049 – 3990,950
Canxi x P	519,775	1,011	0,314	(-495,681) – 1535,231
PTH	3,291	2,177	0,031	0,305 – 6,276
Vitamin D	-205,652	-2,526	0,013	(-366,442) – (-44,863)
Nhôm	-434,253	-2,510	0,013	(-775,925) – (-92,581)

Nhận xét: Do số liệu beta 2 microglobulin máu chỉ có 1 nhóm rối loạn (trên bình thường) nên chỉ khảo sát hồi quy tuyến tính (và không xét đến giới, nhóm huyết áp). Khi phân tích hồi qui đa biến, với $R = 0,321$, $R^2 = 0,103$, R^2 hiệu chỉnh = 0,097 và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$. Thời gian lọc máu, vitamin D và nhôm là 3 yếu tố ảnh hưởng lên nồng độ nồng độ beta 2 microglobulin có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi qui đa biến:

Beta 2 MC máu = 32000,769 + 429,065 x TGLM – 190,936 x VitD – 389,157 x nhôm.

3.3.2. Kết quả tương quan giữa mật độ xương, liên quan giữa loãng xương với một số các yếu tố của bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ

3.3.2.1. Kết quả tương quan, hồi qui đa biến giữa mật độ xương với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

- Tương quan giữa mật độ xương với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.38. Tương quan giữa mật độ xương và một số yếu tố lâm sàng

Mật độ xương		Tuổi	BMI	HATTr	HATT	TGLM
MĐX CSTL	r	-0,225**	0,024	-0,068	-0,027	-0,071
	p	0,004	0,77	0,39	0,73	0,37
MĐX Toàn bộ XĐ	r	-0,288**	0,024	-0,044	-0,006	-0,027
	p	0,0001	0,76	0,57	0,94	0,73
MĐX CXĐ	r	-0,352**	0,014	-0,072	-0,077	-0,028
	p	0,0001	0,86	0,36	0,33	0,72

Nhận xét: Mật độ xương tương quan nghịch với tuổi ở cả 3 vị trí CSTL ($r = -0,225$, $p < 0,01$), toàn bộ XĐ ($r = -0,288$, $p < 0,001$) và CXĐ ($r = -0,352$, $p < 0,001$).

Bảng 3.39. Tương quan giữa mật độ xương và một số yếu tố cận lâm sàng

Mật độ xương		Hb	Albumin	Ure	Creatinin	MLCT
CSTL	r	-0,089	-0,035	-0,118	-0,082	0,200*
	p	0,26	0,66	0,13	0,30	0,01
Toàn bộ XĐ	r	-0,096	-0,083	-0,206**	-0,011	0,153
	p	0,22	0,29	0,008	0,89	0,051
CXĐ	r	-0,025	-0,030	-0,194*	-0,011	0,179*
	p	0,75	0,71	0,01	0,89	0,02

Nhận xét: MĐX tương quan nghịch với ure máu ở TBXĐ ($r = -0,206$, $p < 0,01$) và CXĐ ($r = -0,194$, $p < 0,05$). MĐX tương quan thuận với mức lọc cầu thận ở vị trí CSTL ($r = 0,200$, $p < 0,05$) và CXĐ ($r = 0,179$, $p < 0,05$).

Bảng 3.40. Tương quan giữa mật độ xương và một số yếu tố cận lâm sàng (tt)

MĐ xương		Canxi	p	Ca x P	PTH	Vit D	Nhôm	Beta 2M
CSTL	r	0,083	-0,005	-0,030	-0,266**	0,218**	-0,076	-0,269**
	p	0,29	0,95	0,70	0,001	0,005	0,34	0,001
Toàn bộ XĐ	r	0,124	-0,014	0,013	-0,219**	0,179*	-0,069	-0,130
	p	0,12	0,86	0,87	0,005	0,02	0,38	0,10
CXĐ	r	0,072	-0,023	-0,025	-0,168*	0,138	-0,057	-0,124
	p	0,36	0,77	0,75	0,03	0,08	0,47	0,11

Nhận xét: Mật độ xương tương quan nghịch với PTH máu ở cả 3 vị trí: CSTL ($r = -0,266$, $p < 0,01$), toàn bộ XĐ ($r = -0,219$, $p < 0,01$) và CXĐ ($r = -0,168$, $p < 0,05$). MDX tương quan thuận với vitamin D máu ở vị trí CSTL ($r = 0,218$, $p < 0,01$) và toàn bộ (XĐ $r = 0,179$, $p < 0,05$). MDX tương quan nghịch với beta 2 microglobulin máu ở CSTL ($r = -0,269$, $p < 0,01$).

- Phân tích hồi quy giữa mật độ xương với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.41. Hồi quy logistic đơn biến giữa MDX tại CSTL với các biến số

Các biến số	B	Wald	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Tuổi	-0,058	13,099	0,0001	1,060	1,027– 1,093
Giới	2,047	14,845	0,0001	7,745	2,734 – 21,940
BMI	0,045	0,428	0,513	1,047	0,913 – 1,199
TGLM	0,552	1,551	0,213	1,736	0,729 – 4,135
MLCT	-0,035	0,097	0,756	0,965	0,773 – 1,205
Huyết áp	0,362	0,686	0,407	1,436	0,610 – 3,379
Albumin	-0,215	11,573	0,001	0,807	0,713– 0,913
Canxi	1,400	6,559	0,010	4,056	1,389 – 11,841
Phospho	-0,308	0,802	0,370	0,735	0,375–1,442
Canxi x P	0,140	1,265	0,261	1,150	0,901 – 1,468
PTH	1,357	6,603	0,010	3,886	1,380 – 10,941
Vit D	-0,050	3,436	0,064	0,951	0,903 – 1,003
Nhôm	0,064	2,359	0,125	1,066	0,983 – 1156
B2M	0,000	0,817	0,366	1,000	1,000 – 1,000

Bảng 3.42. Phân tích hồi quy logistic đa biến giữa MĐX tại CSTL với các yếu tố tuổi, giới, albumin, canxi, PTH máu.

Yếu tố	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Tuổi	0,044	0,020	4,657	1	0,031	1,045	1,004 – 1,087
Giới	1,520	0,634	5,752	1	0,016	4,572	1,320 – 15,832
Canxi	-0,788	0,944	0,697	1	0,404	0,455	0,072 – 2,891
PTH	1,406	0,647	4,723	1	0,030	4,078	1,148 – 14,487
Albumin	-0,080	0,121	0,442	1	0,506	0,923	0,728 – 1,169
Hằng số	-2,814	0,403	0,408	1	0,523	0,060	

Nhận xét: Trong phân tích hồi quy đơn biến ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, có 5 yếu tố góp phần dự đoán nguy cơ giảm MĐX tại CSTL ($p < 0,05$) là tuổi, giới tính, nhóm canxi, PTH và albumin.

Khi phân tích hồi quy đa biến với 5 biến số nêu trên có phương trình hồi quy logistic đa biến là:

$$p = \frac{e^{-2,814+0,044 \times \text{tuoi} + 1,520 \times \text{gioi} - 0,788 \times \text{Canxi} + 1,406 \times \text{PTH} - 0,080 \times \text{Albumin}}}{1 + e^{-2,814+0,044 \times \text{tuoi} + 1,520 \times \text{gioi} - 0,788 \times \text{Canxi} + 1,406 \times \text{PTH} - 0,080 \times \text{Albumin}}}$$

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

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

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

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

Bảng 3.43. Hồi quy logistic đơn biến giữa MDX tại CXĐ với các biến số

Các biến số	B	Wald	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Tuổi	0,112	29,853	0,0001	1,118	1,074– 1,164
Giới	0,927	5,292	0,021	2,527	1,147 – 5,568
BMI	0,051	0,731	0,393	1,052	0,936 –1,182
TGLM	-0,024	0,209	0,648	0,976	0,881 – 1,082
MLCT	-0,112	1,078	0,299	0,894	0,725 –1,104
Huyết áp	-0,325	0,670	0,413	0,723	0,332 –1,573
Albumin	-0,101	4,575	0,032	0,904	0,825 –0,992
Canxi	0,744	2,366	0,124	2,105	0,815– 5,432
Phospho	-1,269	12,291	0,0001	0,281	0,138 – 0,571
Canxi x P	-0,299	4,624	0,032	0,742	0,565–0,974
PTH	0,892	4,302	0,038	2,441	1,050 – 5,673
Vitamin D	-0,054	4,797	0,029	0,947	0,903 –0,994
Nhôm	2,599	4,910	0,027	13,448	1,350 –133,959
B2M	0,000	5,011	0,666	1,000	1,000 – 1,000

Bảng 3.44. Phân tích hồi quy logistic đa biến giữa MĐX tại CXĐ với tuổi, giới, albumin, phospho, tích Ca x P, PTH, Vitamin D và nhôm.

Các biến số	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B) (OR)	95% C.I
Tuổi	0,110	0,023	23,264	1	0,0001	1,117	1,068 - 1,168
Giới	-0,532	0,595	0,800	1	0,371	0,587	0,183 - 1,884
Albumin	-0,056	0,136	0,171	1	0,679	0,945	0,724 - 1,234
Phospho	-1,294	1,907	0,461	1	0,497	0,74	0,007 - 11,502
Canxi	0,125	0,786	0,025	1	0,874	1,133	0,243 - 5,290
PTH	0,001	0,001	7,600	1	0,006	1,001	1,000 - 1,002
VitD	-0,038	0,032	1,448	1	0,229	0,963	0,904 - 1,024
Nhôm	0,084	0,057	2,152	1	0,142	1,087	0, 972 - 1,216
Hằng số	-3,860	4,738	0,664	1	0,415	0,021	

Nhận xét: Trong phân tích hồi quy đơn biến ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, có 8 yếu tố góp phần dự đoán nguy cơ giảm MĐX tại CXĐ ($p < 0,05$): tuổi, giới tính, albumin, phospho, tích Ca x P, PTH, Vitamin D và nhôm.

Khi phân tích hồi quy đa biến với 8 biến số nêu trên, có phương trình hồi quy logistic đa biến là:

$$p = \frac{e^{-3,860+0,0110 \times \text{tuoi} - 0,532 \times \text{gioi} - 0,056 \times \text{Albumin} - 1,294 \times \text{Phospho} + 0,125 \times \text{Canxi} + 0,001 \times \text{PTH} - 0,038 \times \text{VitD} + 0,057 \times \text{Alu min ium}}}{1 + e^{-3,860+0,0110 \times \text{tuoi} - 0,532 \times \text{gioi} - 0,056 \times \text{Albumin} - 1,294 \times \text{Phospho} + 0,125 \times \text{Canxi} + 0,001 \times \text{PTH} - 0,038 \times \text{VitD} + 0,057 \times \text{Alu min ium}}}$$

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

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

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

Bảng 3.45. Hồi quy logistic đơn biến giữa MĐX tại TBXD với các biến số

Các biến số	B	Wald	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Tuổi	0,093	24,189	0,0001	1,097	1,057– 1,138
Giới	1,150	7,054	0,008	3,159	1,352 – 7,383
BMI	0,002	0,001	0,978	1,002	0,884 –1,136
TGLM	0,010	0,038	0,846	1,010	0,913 – 1,117
MLCT	-0,107	0,897	0,343	0,898	0,720 –1,121
Huyết áp	-0,293	0,493	0,483	0,746	0,329 –1,692
Albumin	-0,161	8,678	0,003	0,851	0,764–0,947
Canxi	-1,589	10,059	0,002	0,204	0,076– 0,545
Phospho	-0,754	4,712	0,030	0,470	0,238 – 0,929
Ca x P	-0,067	0,272	0,602	0,935	0,726 –1,204
PTH	1,054	5,048	0,025	2,870	1,144 – 7,197
Vit D	-0,047	3,526	0,060	0,954	0,908 –1,002
Nhôm	0,017	0,175	0,676	1,018	0,938 –1104
B2M	0,000	1,226	0,268	1,000	1,000 – 1,000

Bảng 3.46. Phân tích hồi quy logistic đa biến giữa MĐX tại toàn bộ XĐ với tuổi, giới, albumin, phospho, canxi và PTH máu.

Các biến số	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B) (OR)	95% C.I
Tuổi	0,111	0,027	17,416	1	0,0001	1,117	1,061 – 1,177
Giới	0,362	0,555	0,425	1	0,515	1,436	0,484 – 4,266
Albumin	-0,087	0,118	0,547	1	0,459	0,917	0,728 – 1,154
Phospho	0,255	0,448	0,324	1	0,569	1,290	0,537 – 3,102
Canxi	-1,581	0,923	2,938	1	0,087	0,206	0,034 – 1,255
PTH	1,304	0,631	4,264	1	0,039	3,683	1,069 – 12,694
Hằng số	-5,510	4,536	1,475	1	0,225	0,004	

Nhận xét: Trong phân tích hồi quy đơn biến ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, có 6 yếu tố góp phần dự đoán nguy cơ giảm MĐX tại toàn bộ XĐ ($p < 0,05$): tuổi, giới tính, albumin, phospho, canxi và PTH.

Khi phân tích hồi quy đa biến với 6 biến số nêu trên, có phương trình hồi quy logistic đa biến là:

$$p = \frac{e^{-5,510+0,111 \times \text{tuoi}+0,632 \times \text{giới}-0,087 \times \text{Albumin}+0,0255 \times \text{Phospho}-1,581 \times \text{Canxi}+0,1304 \times \text{PTH}}}{1 + e^{-5,510+0,111 \times \text{tuoi}+0,632 \times \text{giới}-0,087 \times \text{Albumin}+0,0255 \times \text{Phospho}-1,581 \times \text{Canxi}+0,1304 \times \text{PTH}}}$$

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

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

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

3.3.2.2. Kết quả liên quan, hồi qui đa biến giữa loãng xương với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

- Liên quan giữa loãng xương với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.47. Liên quan giữa loãng xương và một số yếu tố lâm sàng

Rối loạn xương		MĐX CXĐ			MĐX CSTL			MĐX Toàn bộ XĐ		
		Có LX	KLX	P	Có LX	KLX	P	Có LX	KLX	P
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Giới	Nam	13 7,98	83 50,92	0,019	5 3,07	91 55,83	0,001	10 6,13	86 52,76	0,006
	Nữ	19 11,66	48 29,45		20 12,27	47 28,83		18 11,04	49 30,06	
Nhóm tuổi	<40	0 0,0	44 26,99	0,001	3 1,84	41 25,15	0,004	2 1,23	42 25,77	0,001
	40-60	10 6,13	67 41,10		9 5,52	68 41,72		6 3,68	71 43,56	
	>60	22 13,50	20 12,27		13 7,98	29 17,79		20 12,27	22 13,50	
BMI	< 23	21 12,88	85 52,15	0,94	18 11,04	88 53,99	0,51	15 9,2	82 50,31	0,53
	≥ 23	11 6,75	46 28,22		7 4,29	50 30,67		13 7,98	53 32,52	
Tăng HA	Có	17 10,43	80 49,08	0,43	13 7,98	84 51,53	0,51	15 9,2	82 50,31	0,53
	Không	15 9,20	51 31,29		12 7,36	54 33,13		13 7,98	53 32,52	
Thiếu Máu	Không TM	4 2,45	11 6,75	0,24	1 0,61	14 8,59	0,62	2 1,23	13 7,98	0,41
	TM nhẹ	15 9,20	51 31,29		9 5,52	57 34,97		13 7,98	53 32,52	
	TM vừa	8 4,91	56 34,36		11 6,75	53 32,52		8 4,91	56 34,36	
	TM nặng	5 3,07	13 7,98		4 2,45	14 8,59		5 3,07	13 7,98	
Thời gian LMCK	≤ 6 năm	22 13,50	87 53,37	0,80	14 8,59	95 58,28	0,21	19 11,66	90 55,21	0,90
	> 6 năm	10 6,13	44 26,99		11 6,75	43 26,38		9 5,52	45 27,61	

Nhận xét: Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, phân nhóm không loãng xương và có loãng xương liên quan có ý nghĩa với giới ($p < 0,05$) và nhóm tuổi ($p < 0,01$).

Bảng 3.48. Liên quan giữa loãng xương và một số yếu tố cận lâm sàng

Rối loạn xương		MDX CXĐ			MDX CSTL			MDX toàn bộ XĐ		
		Có LX	KLX	p	Có LX	KLX	p	Có LX	KLX	p
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
RL Canxi	Có*	15 9,20	79 48,47	0,17	10 6,13	84 51,53	0,052	8 4,91	86 52,76	0,001
	Không**	17 10,43	52 31,90		15 9,20	54 33,13		20 12,27	49 30,06	
RL Phospho	Có	17 10,43	104 63,80	0,002	18 11,04	103 63,19	0,78	17 10,43	104 63,80	0,07
	Không	15 9,20	27 16,56		7 4,29	35 21,47		11 6,75	31 19,02	
RL CaxP	Có	11 6,75	68 41,72	0,08	13 7,98	66 40,49	0,70	13 7,98	66 40,49	0,81
	Không	21 12,88	63 38,65		12 7,36	72 44,17		15 9,20	69 42,33	
RL Vit D	Có	26 15,95	88 53,99	0,12	19 11,66	95 58,28	0,47	22 13,50	92 56,44	0,27
	Không	6 3,68	43 26,38		6 3,68	43 26,38		6 3,68	43 26,38	
RL PTH	Có	23 14,11	67 41,10	0,035	20 12,27	70 42,94	0,007	21 12,88	69 42,33	0,02
	Không	9 5,52	64 39,26		5 3,07	68 41,72		7 4,29	66 40,49	
RL Nhôm	Có	3 1,84	1 0,61	0,024	2 1,23	2 1,23	0,11	2 1,23	2 1,23	0,14
	Không	29 17,79	130 79,76		23 14,11	136 83,44		26 15,95	133 81,60	

Nhận xét: Loãng xương ở CXĐ liên quan có ý nghĩa với rối loạn phospho, rối loạn PTH và rối loạn nhôm ($p < 0,05$). Loãng xương ở CSTL liên quan có ý nghĩa với rối loạn PTH ($p < 0,05$). Loãng xương ở toàn bộ XĐ liên quan có ý nghĩa với rối loạn canxi và rối loạn PTH máu ($p < 0,05$).

- Hồi qui đa biến giữa loãng xương với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.49. Hồi quy đơn biến giữa loãng xương và các biến số.

Các biến số	B	Wald	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Nhóm tuổi	1,733	9,645	0,002	5,658	1,895 – 16,891
Giới	1,327	13,347	0,0001	3,768	1,849 – 1,075
BMI	-0,034	0,392	0,531	0,967	0,869 – 1,136
TGLM	0,023	0,293	0,588	1,023	0,941 – 1,113
MLCT	-0,089	0,929	0,335	0,915	0,765 – 1,096
Huyết áp	-0,487	1,940	0,164	0,615	0,310 – 1,219
Albumin	-0,145	10,246	0,001	0,865	0,792–0,945
Canxi	-0,743	4,485	0,034	0,476	0,239– 0,946
Phospho	-0,818	7,842	0,005	0,441	0,249 – 0,782
Canxi x P	-0,070	0,437	0,509	0,932	0,756–1,149
PTH	1,030	7,538	0,006	2,802	1,343– 5,847
VitD	0,467	1,379	0,240	1,594	0,732 – 3,473
Nhôm	-2,059	3,107	0,078	0,128	0,013 – 1,259
B2 M	0,000	0,240	0,624	1,000	1,000 – 1,000

Bảng 3.50. Phân tích hồi quy logistic đa biến giữa loãng xương với nhóm tuổi, giới, albumin, canxi, phospho và PTH

Các biến số	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B) (OR)	95% CI
Tuổi	1,401	0,605	5,366	1	0,021	4,058	1,241 - 13,274
Giới	1,044	0,403	6,731	1	0,009	2,841	1,291 - 6, 254
Albumin	-0,101	0,052	3,718	1	0,054	0,904	0,816 - 1,002
Canxi	-0,070	0,437	0,026	1	0,872	0,932	0,396 – 2,194
Phospho	-0,298	0,437	0,463	1	0,496	0,743	0,315 – 1,751
PTH	1,087	0,416	6,821	1	0,009	2,967	1,312 – 6,710
Hằng số	0,691	1,883	0,135	1	0,713	1,997	

Nhận xét: Trong phân tích hồi quy đơn biến ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, có 6 yếu tố góp phần dự đoán nguy cơ loãng xương ($p < 0,05$) là: tuổi, giới tính, albumin, canxi, phospho và PTH.

Khi phân tích hồi quy đa biến với 6 biến số nêu trên có phương trình hồi quy logistic đa biến là:

$$p = \frac{e^{0,691+1,401 \times \text{tuoi} + 1,044 \times \text{gioi} - 0,101 \times \text{Albumin} - 0,070 \times \text{Canxi} - 0,298 \times \text{Phospho} + 1,087 \times \text{PTH}}}{1 + e^{0,691+1,401 \times \text{tuoi} + 1,044 \times \text{gioi} - 0,101 \times \text{Albumin} - 0,070 \times \text{Canxi} - 0,298 \times \text{Phospho} + 1,087 \times \text{PTH}}}$$

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

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

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

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

3.3.3. Kết quả liên quan giữa canxi hóa mạch máu với các yếu tố ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ

3.3.3.1. Liên quan giữa canxi hóa mạch máu với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.51. Liên quan giữa canxi hóa động mạch chủ bụng và các biến số

Yếu tố lâm sàng		Canxi hóa mạch máu			Yếu tố cận lâm sàng		Canxi hóa mạch máu		
		Có *	Không**	p			Có *	Không**	p
		n (%)	n (%)				n (%)	n (%)	
Giới	Nam	26 15,95	70 42,94	0,02	RL Canxi	Có	28 17,18	66 40,49	0,15
	Nữ	30 18,40	37 22,70			Không	28 17,18	41 25,15	
Nhóm tuổi	< 40	8 4,91	36 22,09	0,002	RL Phospho	Có	41 25,15	80 49,08	0,83
	40-60	25 15,34	52 31,90			Không	15 9,20	27 16,56	
	>60	23 14,11	19 11,66		RL PTH	Có	33 20,25	57 34,97	0,49
BMI	<23	36 22,09	70 42,94	0,89	Không	23 14,11	50 30,67		
	≥ 23	20 12,27	37 22,70		RL VitD	Có	37 22,70	77 47,24	0,44
Tăng HA	Có	27 16,56	70 42,94	0,03	Không	19 11,66	30 18,40		
	Không	29 17,79	37 22,70		RL Nhôm	Có	1 0,61	3 1,84	1,00
Thiếu máu (TM)	Không TM	6 3,68	9 5,52	0,24	Không	55 33,74	104 63,80		
	TM nhẹ	26 15,95	40 24,54						
	TM vừa	16 9,82	48 29,45						
	TM nặng	8 4,91	10 6,13						
Thời gian LMCK	≤ 6 năm	31 19,02	78 47,85	0,02					
	> 6 năm	25 15,34	29 17,79						

(*: canxi hóa động mạch chủ bụng được thực hiện bằng X quang bụng bên và xác định có canxi hóa khi có trên 4 điểm theo thang điểm Kauppila)

Nhận xét: Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, tình trạng không hoặc có canxi hóa động mạch chủ bụng liên quan có ý nghĩa với giới tính, nhóm tuổi, huyết áp và thời gian lọc máu ($p < 0,05$).

3.3.3.2. Phân tích hồi qui đa biến giữa canxi hóa mạch máu và các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 3.52. Hồi quy đơn biến giữa canxi hoá ĐMC bụng với các biến số

Các biến số	B	Wald	p	Exp (B) (OR)	CI95%
Tuổi	0,043	13,357	0,0001	1,044	1,020 – 1,068
Giới	0,781	5,388	0,020	2,183	1,129 – 4,220
BMI	0,004	0,007	0,935	1,004	0,909 – 1,109
TGLM	0,774	5,015	0,025	2,169	1,101 – 4,272
MLCT	-0,031	0,131	0,717	0,970	0,821 – 1,145
Albumin	-0,065	3,072	0,080	0,937	0,872–1,008
Huyết áp	0,709	4,456	0,035	2,032	1,052 – 3,925
Canxi	0,809	3,962	0,047	2,245	1,012– 4,978
Phospho	-0,044	0,029	0,865	0,957	0,580 – 1,579
Canxi x P	0,104	1,107	0,293	1,109	0,914–1,345
PTH	0,000	1,898	0,168	1,000	1,000– 1,001
Vit D	-0,006	0,126	0,722	0,994	0,963 – 1,026
Nhôm	-0,050	1,925	0,165	0,951	0,886 – 1,021
B2M	0,000	3,892	0,049	1,000	1,000 – 1,000
MĐX-CSTL	-2,397	10,036	0,002	0,091	0,021– 0,401
MĐX-CXD	-0,822	4,197	0,040	0,440	0,200–0,965
MĐX-TB XD	-0,973	0,423	0,021	0,378	0,165–0,865

Bảng 3.53. Hồi quy logistic đa biến giữa canxi hoá ĐMC bụng với tuổi, giới, TGLM, huyết áp, Ca, beta 2 MC, MĐX-CSTL, MĐX-CXĐ và MĐX-TBXĐ

Các biến số	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B) (OR)	95% C.I
Tuổi	0,046	0,015	8,981	1	0,003	1,047	1,016 - 1,078
Giới	-0,100	0,427	0,054	1	0,816	0,905	0,392 - 2,091
TGLM	0,897	0,415	4,661	1	0,031	2,451	1,086 - 5,531
Huyết áp	0,478	0,412	1,346	1	0,246	1,613	0,719 - 3,616
Canxi	0,765	0,445	2,958	1	0,085	2,149	0,899 - 5,140
B2M	0,000	0,000	1,207	1	0,272	1,000	1,000 - 1,000
MĐX-CSTL	-2,881	1,033	7,782	1	0,005	0,056	0,007 - 0,424
MĐX-CXĐ	0,327	1,100	0,088	1	0,766	1,387	0,161 - 11,982
MĐX-TBXĐ	1,252	0,912	1,888	1	0,169	3,499	0,586 - 20,886
Hằng số	-4,218	1,607	6,890	1	0,009	0,015	

Nhận xét: Trong phân tích hồi quy đơn biến ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, có 9 yếu tố góp phần dự đoán nguy cơ canxi hoá động mạch ($p < 0,05$) gồm: tuổi, giới tính, thời gian lọc máu, huyết áp, canxi, beta 2 microglobulin máu, MĐX - CSTL, MĐX-CXĐ và MĐX- toàn bộ XD.

Khi phân tích hồi quy đa biến với 9 biến số nêu trên có phương trình hồi quy logistic đa biến là:

$$p = \frac{e^{-4,218+0,046 \times \text{tuổi} - 0,100 \times \text{giới} + 0,897 \times \text{t_locmau} + 0,478 \times \text{Huyetap} + 0,765 \times \text{Canxi} + 0,000 \text{B2Micro} - 2,881 \times \text{MĐXCSTL} + 0,327 \times \text{MĐXCXD} + 1,252 \times \text{MĐXtoanboXD}}}{1 + e^{-4,218+0,046 \times \text{tuổi} - 0,100 \times \text{giới} + 0,897 \times \text{t_locmau} + 0,478 \times \text{Huyetap} + 0,765 \times \text{Canxi} + 0,000 \text{B2Micro} - 2,881 \times \text{MĐXCSTL} + 0,327 \times \text{MĐXCXD} + 1,252 \times \text{MĐXtoanboXD}}}$$

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

+ Thời gian lọc máu: với OR = 2,451, $p: 0,031 < 0,05$ (bệnh nhân có thời gian lọc máu trên 6 năm có nguy cơ tăng tình trạng vôi hoá động mạch gấp 2,45 lần so với bệnh nhân có thời gian lọc máu ≤ 6 năm).

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

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

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. BÀN LUẬN VỀ CÁC ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Giới

Trong 276 đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam / nữ của nhóm bệnh là 96/67 (1,43) và của nhóm chứng là 61/52 (1,17).

Một số nghiên cứu khác ở BTM như nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015) có tỷ lệ nữ là 44,07%, nam là 55,93% ở nhóm chứng; ở nhóm bệnh tỷ lệ nam là 55,93% và nữ 45,45% [19]. Nghiên cứu của Vũ Lệ Anh (2010) trên 173 BN BTM tại Hồ Chí Minh, nam chiếm 50,3%, nữ giới chiếm 49,7% [1]. Huỳnh Trinh Trí năm 2011 nghiên cứu trên 122 BN BTM tại An Giang ghi nhận nữ chiếm 49.2% và nam chiếm 50.8% [16].

So sánh với các nghiên cứu nước ngoài, như tác giả Teresa Adragao (2004) nghiên cứu về canxi hóa mạch máu trên 123 BN BTM LMCK, nam giới chiếm 61%, nữ chiếm 39% [23]. Theo nghiên cứu COSMOS của José Luis Fernández-Martín và cs công bố năm 2012 trên 227 BN LMCK có tỷ lệ nam giới là 59,7% [42]. Tác giả Patricia Joao Matias (2008) nghiên cứu 227 BN LMCK tại Bồ Đào Nha có tỷ lệ nam giới chiếm 52%, nữ giới chiếm 48% [73].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các tác giả nước ngoài. Điều này có thể do thiết kế, số lượng mẫu đối tượng nghiên cứu khác nhau của mỗi nghiên cứu và nhất là chính sách điều trị thay thế thận suy (bao gồm LMCK) cũng khác nhau của từng bệnh viện, từng Quốc gia.

4.1.2. Tuổi

Trong 163 đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là: $49,28 \pm 15,60$. Tuổi nhỏ nhất 19 tuổi và tuổi lớn nhất 84 tuổi.

So sánh với kết quả của các tác giả khác, như Nguyễn Thị Dũng (2014) nghiên cứu loãng xương và các yếu tố nguy cơ ở BN LMCK cho thấy tuổi trung bình là $55,48 \pm 15,73$ tuổi [6].

Theo tác giả Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2014) nghiên cứu nồng độ beta crosslaps và hormone tuyến cận giáp huyết thanh ở BN BTM GĐC, tuổi trung bình của nhóm chứng là $47,03 \pm 19,55$ tuổi; nhóm điều trị bảo tồn là $54,74 \pm 18,60$ tuổi; nhóm LMCK là $48,94 \pm 14,45$ tuổi, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm nghiên cứu về tuổi [19]. Tác giả Nguyễn Văn Tuấn (2015), nghiên cứu nồng độ TGF-beta và hs-CRP huyết thanh ở BN BTM có MLCT < 60 ml/ph/1,73m², tuổi trung bình là $51,26 \pm 16,32$ [18]. Tác giả Ngô Thị Khánh Trang (2017) nghiên cứu đặc điểm và giá trị tiên lượng của hội chứng suy dinh dưỡng - viêm - xơ vữa ở BN BTM GĐC ghi nhận độ tuổi trung bình nhóm LMCK là $45,98 \pm 15,36$ tuổi [15]. Tác giả Hoàng Trọng Ái Quốc nghiên cứu asymmetric dimethylarginine huyết tương ở BN BTM, có tuổi trung bình là $54,57 \pm 18,39$ tuổi [11].

Như vậy, Nhóm BN nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình tương đương với các nghiên cứu khác trong nước.

So sánh với các nghiên cứu nước ngoài, như của tác giả Eero Honkanen và cs (2009) nghiên cứu về canxi hóa động mạch chủ bụng ở BN LMCK (NC CORD) ghi nhận tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 61,4 [47]. Tác giả Jiayi Yan (2017) nghiên cứu về mối liên quan giữa FGF-23 huyết thanh và rối loạn lipid máu, xơ vữa động mạch trên BN BTM giai đoạn 3-5D ghi nhận độ tuổi trung bình nhóm LMCK là $58,03 \pm 12,57$ tuổi [57]. Tác giả Kazushige Nakani (2018) nghiên cứu MĐX tại CXĐ ở BN LMCK ghi nhận tuổi trung bình là $63,07 \pm 13,01$ tuổi [77]. Tác giả Ludmila Brunerová nghiên cứu về loãng xương trên BN BTM LMCK ghi nhận tuổi trung bình là $67,6 \pm 13,1$ tuổi [32].

Nhìn chung độ tuổi của BN LMCK theo các tác giả nước ngoài cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể lí giải do tại các nước phát triển, điều kiện chăm sóc y tế cao, BTM được quản lý và điều trị tốt, bên cạnh đó tuổi thọ dân số trung bình cao hơn, do đó độ tuổi BN LMCK cao hơn cũng là phù hợp.

4.1.3. Chỉ số nhân trắc

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về chiều cao (m), cân nặng (kg) và BMI (kg/m^2) trung bình, ở nhóm BN LMCK lần lượt là $1,60 \pm 0,08$; $55,50 \pm 9,11$ và $21,71 \pm 3,25$. Có sự khác biệt giữa 2 giới về chiều cao và cân nặng và BMI.

Tác giả Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2014) ghi nhận BN BTM GĐC có chiều cao trung bình (cm) là $156,76 \pm 9,18$ (nam $163,43 \pm 6,20$, nữ $151,19 \pm 7,38$; $p < 0,01$; trung bình cân nặng (kg) $46,27 \pm 8,90$ (nam $51,52 \pm 6,94$, nữ $41,90 \pm 7,99$; $p < 0,01$) trung bình BMI $18,76 \pm 2,83$ (nam $19,32 \pm 2,64$; nữ $18,28 \pm 2,93$; $p > 0,05$) [19]. Tác giả Hoàng Trọng Ái Quốc (2015) ghi nhận BMI của 176 BN BTM là $20,18 \pm 2,78 \text{ kg}/\text{m}^2$ [11].

Các nghiên cứu về bệnh nhân BTM GĐC ở nước ta cho kết quả khá tương đương nhau về chỉ số nhân trắc và BMI trên đối tượng này.

Theo nghiên cứu của tác giả nước ngoài như của Ahmed Fayed (2018) trên 100 BN BTM về FGF-23 cho thấy BMI là $23,2 \pm 2,7 \text{ kg}/\text{m}^2$ [41], không có sự khác biệt giữa nhóm BTM và nhóm chứng. Nghiên cứu của Yamada (2016) trên 142 BN tại Nhật Bản có BMI là $25,0 \pm 4,4 \text{ kg}/\text{m}^2$ [110]. Nghiên cứu của Chathoth (2015) trên 89 BN có BMI là $27,7 \pm 6,7 \text{ kg}/\text{m}^2$ [106]. Nghiên cứu của Nakayama trên 195 BN BTM có BMI là $22,5 \pm 4,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ [78]. Nhìn chung các chỉ số nhân trắc của BN BTM theo các nghiên cứu nước ngoài cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể do ở các nước phát triển nguyên nhân của BTM hay gặp là do các bệnh chuyển hóa và tiểu đường, nên BMI thường tăng,

ở nước ta chủ yếu là do viêm cầu thận mạn, nhiễm trùng hệ tiết niệu, hơn nữa BTM GĐC LMCK có tăng ure máu mạn khiến BN chán ăn kèm theo chế độ ăn giảm protid nên tình trạng suy dinh dưỡng chiếm tỉ lệ cao. Vì vậy đánh giá và quản lý tình trạng dinh dưỡng ở BN LMCK là rất quan trọng.

4.1.4. Thời gian lọc máu

Thời gian lọc máu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $71,63 \pm 47,54$ tháng ($5,97 \pm 3,96$ năm), ngắn nhất là 12 tháng và dài nhất là 276 tháng.

Theo tác giả Nguyễn Thị Kim Thủy (2011) nghiên cứu trên 40 BN BTM LMCK tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108 có TGLM trung bình $5,7 \pm 4,3$ năm [14]. Theo Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2014) TGLM trung bình của nhóm LMCK là $47,94 \pm 34,12$ tháng [19]. Nghiên cứu của Ngô Thị Khánh Trang (2017) TGLM trung bình 35,77 tháng; TGLM dài nhất 224 tháng [15].

Nghiên cứu của Hamid Nasri (2008) về PTH trên BN LMCK ghi nhận TGLM trung bình 25 ± 30 tháng [46]. Theo tác giả Xianglei Kong và cs (2012) nghiên cứu về rối loạn khoáng xương và xương ở BN BTM LMCK tại Trung Quốc có TGLM trung bình $47,8 \pm 41,2$ tháng [61]. Nghiên cứu của Yeon Joo Lee (2015) về vitamin D ở BN LMCK cho thấy TGLM trung bình $8,0 \pm 7,4$ năm, trên 10 năm chiếm 36,2%, dưới 10 năm chiếm 63,8% [64].

Nhìn chung, TGLM trung bình của nghiên cứu chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước, theo chúng tôi đây là yếu tố quan trọng để so sánh kết quả nghiên cứu của đề tài và các nghiên cứu khác, bởi lẽ nhiều biến chứng có liên quan đến TGLM ở BN LMCK, trong đó có rối loạn xương và khoáng xương, cho nên nếu so sánh hai kết quả không tương đồng về TGLM sẽ khập khiễng. Hiện nay, ngày càng nhiều BN có TGLM rất dài, điều này một phần do thận nhân tạo đã được triển khai rộng rãi từ bệnh viện tuyến trung ương, tuyến tỉnh, đến tận tuyến quận huyện, điều kiện kinh tế và

hiểu biết của người dân ngày được nâng cao nên số BN được điều trị bằng thận nhân tạo càng ngày càng tăng và hơn nữa các kỹ thuật, theo dõi, xử lý các biến chứng của lọc máu ngày càng tốt hơn.

4.1.5. Tăng huyết áp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Tăng huyết áp ở BN LMCK là 59,51%.

Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân ở BN BTM GĐC điều trị bảo tồn và BN LMCK, tăng huyết áp lần lượt là: 74,77% và 71,21% [19]. Theo tác giả Ngô Thị Khánh Trang (2017) nghiên cứu ở BN BTM GĐC ghi nhận tỷ lệ tăng huyết áp ở BTM GĐC chưa lọc máu, thâm phân phúc mạc và LMCK lần lượt là 77,2%; 76,8%; 72,1% [15].

Tăng huyết áp ở BN BTM có nhiều cơ chế: tăng tiết renin làm kích hoạt hệ thống renin- angiotensin - aldosteron, tình trạng ứ muối và nước, hệ thần kinh phụ thuộc catecholamin, hormon chống bài niệu, tăng sức cản mạch ngoại biên, giảm hoạt tính của hệ thống giảm áp, các rối loạn lipid máu ... Đa số các trường hợp là tăng huyết áp tâm thu lẫn tâm trương.

Tăng huyết áp và BTM về bản chất có mối quan hệ qua lại, tăng huyết áp không được kiểm soát là một yếu tố nguy cơ dẫn đến BTM, tăng tốc độ tiến triển BTM và có liên quan đến các biến chứng nặng, đe dọa tính mạng và tăng tỉ lệ tử vong ở BN BTM.

4.1.6. Thiếu máu

Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm BN LMCK trong nghiên cứu của chúng tôi lên đến 90,80%, chủ yếu là thiếu máu nhẹ (40,49%) và thiếu máu vừa (39,27%).

Kết quả này khá phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân là 84,85% ở nhóm LMCK [19], của Ngô Thị Khánh Trang tỷ lệ thiếu máu trong nhóm LMCK lên đến 95,1% [15].

Biến chứng thiếu máu là thường gặp và gia tăng theo mức độ nặng của BTM. Nguyên nhân thiếu máu trong BTM chính là do thận không thể sản

xuất đủ lượng erythropoietin, ngoài ra còn có một số nguyên nhân khác góp phần gây nên tình trạng thiếu máu đó là do tan máu và/hoặc xuất huyết trong hội chứng tăng urê máu, do đời sống hồng cầu giảm, do ức chế tủy xương sản xuất hồng cầu, do thiếu nguyên liệu tạo máu như acid folic, prôtêin, sắt... và ngay cả vỡ hồng cầu trong mỗi lần lọc máu. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ thiếu máu còn cao, mặc dù các BN này đều được điều các thuốc kích thích tạo máu, cung cấp nguyên liệu tạo máu hoặc truyền máu...Điều này cho thấy việc điều trị thiếu máu cho đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi cần được quan tâm hơn nữa để khắc phục biến chứng này.

4.1.7. Bàn luận về một số xét nghiệm cơ bản

Kết quả về urê và creatinin máu trong nghiên cứu tăng cao, MLCT giảm rõ. Nồng độ trung bình của urê, creatinin, MLCT chung trong nghiên cứu chúng tôi lần lượt là $20,26 \pm 7,39$ mmol/l; $947,33 \pm 291,13$ μ mol/l; $5,25 \pm 1,97$ ml/ph/1,73m². Các chỉ số trên tương tự như kết quả các tác giả Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Ngô Thị Khánh Trang, Nguyễn Văn Tuấn.

Ở BN LMCK việc lấy mẫu máu xét nghiệm trước buổi lọc máu với kết quả urê, creatinin tăng và tính MLCT giảm là phù hợp.

Nồng độ albumin trung bình ($36,73 \pm 4,88$ g/L) giảm hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Kết quả nồng độ albumin của Nguyễn Hoàng Thanh Vân trên nhóm BN BTM GĐC điều trị bảo tồn là $34,41 \pm 6,08$ g/L [19], có LMCK là $40,21 \pm 4,47$ g/L. Theo tác giả Xianglei Kong và cs (2012) thì albumin trung bình ở nhóm BN LMCK là $37,8 \pm 4,8$ g/L [61], theo tác giả Yeon Joo Lee và cs thì nồng độ albumin máu ở BN LMCK là $40,9 \pm 2,9$ g/L [64].

Như vậy không có sự khác biệt nhiều về nồng độ albumin máu ở BN đang LMCK trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác đã công bố trong và ngoài nước.

4.2. BÀN LUẬN VỀ KHOÁNG XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG VÀ CANXI HÓA MẠCH MÁU Ở BỆNH NHÂN LỘC MÁU CHU KỲ

4.2.1. Về nồng độ trung bình các khoáng xương

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ các khoáng xương của nhóm BN LMCK với nhóm chứng (tham chiếu): Canxi, phospho, tích canxi x phospho, PTH, vitamin D, beta 2 microglobulin máu ($p < 0,001$) và nhôm máu ($p < 0,005$). Nồng độ PTH, beta 2 microglobulin máu ở nhóm BN LMCK cao gấp 20 lần so với nhóm chứng.

4.2.1.1. Canxi, phospho và tích canxi x phospho

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi ở 163 BN LMCK và 113 người khỏe mạnh làm chứng, cho thấy nồng độ trung bình của canxi máu hiệu chỉnh ở nhóm nghiên cứu là $2,09 \pm 0,44$ (mmol/L) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, nồng độ trung bình của phospho là $2,14 \pm 0,65$ (mmol/L) và trung bình của tích Canxi x Phospho là $4,43 \pm 1,67$ (mmol²/l²) đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

So với các nghiên cứu khác, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Vĩnh Hưng (2009) tại Bệnh viện Bạch Mai-Hà Nội trên 34 BN BTM GĐC có nồng độ trung bình của canxi toàn phần là: $1,84 \pm 0,42$ mmol/L thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê [9]. Nồng độ trung bình của phospho huyết thanh là: $2,92 \pm 0,84$ mmol/L cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê và nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa (2014) trên nhóm BTM LMCK, nồng độ phospho huyết tương là $2,09 \pm 0,46$ mmol/L cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, nồng độ canxi toàn phần huyết tương là $2,11 \pm 0,20$ mmol/L thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, tích số canxi - phospho huyết tương là $4,40 \pm 1,05$ mmol²/l² cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê [7].

Theo tác giả Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015) trên 66 BN LMCK thì nồng độ canxi máu hiệu chỉnh trung bình là $2,40 \pm 0,27$ mmol/L, nồng độ phospho máu trung bình là $2,49 \pm 0,82$ mmol/L và trung bình tích Canxi x Phospho là $5,9 \pm 1,73$ (mmol²/l²) [19], như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thấp hơn so với nghiên cứu trên, điều này có thể lý giải do khác nhau về cỡ mẫu nghiên cứu, thời gian mắc bệnh thận mạn, thời gian LMCK, chế độ điều trị sử dụng các chế phẩm có canxi và vitamin D cho các BN kèm theo sự điều chỉnh một số chất điện giải trong quá trình lọc máu cũng góp phần tạo lại sự cân bằng của canxi và phospho máu.

4.2.1.2. PTH

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ PTH máu trung bình là $557,82 \pm 561,00$ pg/mL, tăng cao gấp 20 lần so với nhóm chứng. Nồng độ PTH máu trong khoảng khuyến cáo của KDIGO (130 - 600 pg/mL) đạt 44,78%. Tăng PTH máu (> 600 pg/mL) chiếm 34,36% và PTH máu thấp (< 130 pg/mL) chiếm 20,86 %.

Theo nghiên cứu của tác giả De Boer (2002) trên 218 BN với MLCT trung bình 34 mL/ph/1,73m² có nồng độ PTH trung bình là 146 ± 139 pg/mL [36]. Theo nghiên cứu của Levin. A (2007) trên 1814 BN chia thành 3 nhóm với MLCT > 60 ml/ph, 59-30 ml/ph và < 30 ml/ph có nồng độ PTH trung bình lần lượt là $46,4 \pm 28,11$ pg/mL, $71,7 \pm 59,08$ pg/mL và $185,5 \pm 159$ pg/mL [66]. Theo nghiên cứu của Hamdy Sliem (2011) trên 46 BN LMCK có nồng độ PTH trung bình là $296,3 \pm 56,1$ pg/mL cao hơn nhóm chứng xấp xỉ 6 lần ($51,5 \pm 6,7$ pg/mL) [93]. Theo tác giả Laradi A và cs (2011) nghiên cứu về rối loạn canxi, phospho theo khuyến cáo KDIGO trên 22 BN LMCK tại Le Mans, Pháp có kết quả nồng độ trung bình PTH máu là 337,3 pg/mL, nồng độ PTH máu trong khoảng khuyến cáo của KDIGO đạt 68,2%. Tăng PTH máu

chiếm 13 % và PTH máu thấp chiếm 18,2% [63]. Theo nghiên cứu của tác giả Nawal Benabdellah và cs (2012) trên 83 BN LMCK, tại bệnh viện Al Farabi d'Oujda, Maroc đã ghi nhận kết quả cường cận giáp thứ phát là 56,7% và PTH máu trung bình là 508 ± 380 pg/mL, nồng độ PTH máu trong khoảng khuyến cáo của KDIGO đạt 43,1%, Tăng PTH máu chiếm 29,2% và PTH máu thấp chiếm 27,7% [30].

Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Thủy (2011) trên 40 BN LMCK tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108 có nồng độ PTH trung bình là $100,10 \pm 100,08$ pg/dL [14]. Theo Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015) trên 186 người gồm 59 chứng, 61 BTM GĐC điều trị bảo tồn và 66 LMCK đã ghi nhận nồng độ PTH của 3 nhóm lần lượt là $23,09 \pm 9,58$; $228,05 \pm 172,55$; $324,64 \pm 287,23$ pg/mL [19].

Như vậy so với các nghiên cứu khác nhau của các tác giả trong và ngoài nước nồng độ PTH ở BN BTM đều có tăng cao, nhưng mức độ tăng có khác nhau, điều này có thể lý giải do đối tượng nghiên cứu khác nhau, số lượng mẫu nghiên cứu, chủng tộc, thời gian mắc bệnh, TGLM, và điều trị nội khoa bảo tồn khác nhau.

Cơ chế bệnh sinh của cường tuyến cận giáp thứ phát sau BTM đã được biết từ nhiều thập kỷ qua là do tăng phospho máu dai dẳng. Tăng phospho máu gián tiếp làm tăng tiết PTH do làm giảm nồng độ canxi huyết thanh theo một hoặc cả ba cơ chế sau đây: Phospho máu tăng cao gây kết tủa canxi trong các mô mềm, làm giảm lượng canxi từ xương do tăng sự đề kháng của xương đối với tác động của PTH, ức chế enzym 1α -hydroxylase dẫn đến giảm thêm mức $1,25$ (OH) $_2$ D $_3$ (calcitriol) vốn đã giảm và calcitriol thấp dẫn đến giảm hấp thu canxi ở ruột và hạ canxi huyết. Tuy nhiên, bằng chứng gần đây cho thấy phospho máu ảnh hưởng trực tiếp đến việc tiết PTH, không phụ thuộc vào tác

dụng của canxi và calcitriol trong huyết thanh. Tuy nhiên, cơ chế mà phospho làm tăng cường tiết PTH vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn nhưng có thể liên quan giảm nồng độ canxi nội bào, do đó làm giảm sản xuất prostaglandin và kích thích bài tiết PTH thứ phát. Mặt khác, Các nghiên cứu lâm sàng ở BN BTM đã cho thấy rằng việc hạn chế phospho trong chế độ ăn uống làm giảm mức PTH và cải thiện cường cận giáp thứ phát không phụ thuộc vào mức canxi ion hóa và calcitriol trong huyết thanh, đây là những ghi nhận đáng quan tâm trong thực tiễn lâm sàng [34].

4.2.1.3. Vitamin D

Ở người, nồng độ 25 OH D huyết thanh là chất chỉ thị tốt nhất của tình trạng vitamin D, vì nó có tương quan với kho dự trữ của toàn bộ vitamin D trong cơ thể, có thời gian bán hủy kéo dài hơn và nồng độ trong máu cao hơn 1,25 (OH)₂ D. Theo các khuyến cáo của NKF K/DOQI thiếu 25OH D₃ được xác định khi < 15 ng/mL, không đầy đủ khi từ 15- 30 ng/mL và bình thường khi > 30 ng/mL. Những hướng dẫn thực hành lâm sàng của K/DOQI đã đề nghị 25OH vitamin D phải được bổ sung ở BN BTM có 25 OH D₃ < 30 ng/mL.

Vitamin D (25- hydroxyvitamin D) trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ trung bình là 26,66 ± 10,36 ng/mL, thấp có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng 34,73 ± 8,08 ng/mL.

Tác giả M. Wolf và cs đã nghiên cứu mức độ vitamin D và tử vong sớm ở các BN LMCK, trên 825 BN được tuyển chọn bắt đầu lọc máu của 569 đơn vị lọc máu thuộc 37 bang của Hoa kỳ, độ tuổi trung bình là 63 ± 15 tuổi, 47 % là nữ, 60% da trắng, 32% da đen và 8% là chủng tộc khác. Nồng độ trung bình 25 OH D là 21 ± 13 ng/mL, chỉ có 22% có 25 OH D ở mức > 30 ng/mL, 60 % ở mức 10 – 30 ng/mL và 18 % là thiếu vitamin D nặng (< 10ng/mL). So với nam, nữ thiếu 25 OH D nặng nhiều hơn (23 % so với 15%, p < 0,01). So

với người da trắng, người da đen có nồng độ trung bình 25 OH D thấp hơn (17 ± 10 so với 24 ± 14 ng/mL, $p < 0,01$) [102].

Tác giả Piyawan Kittiskulnam và cs nghiên cứu tỷ lệ thiếu vitamin D ở những BN điều trị thay thế thận suy tại Thái Lan, gồm 111 BN (37 thẩm phân màng bụng, 32 Lọc máu và 42 ghép thận), kết quả cho thấy nồng độ trung bình 25OH D của 3 nhóm lần lượt là; 10.5 ± 5.9 ; 17.7 ± 8.5 và 15.4 ± 6.1 (ng/mL), trong nhóm lọc máu 16 BN (50%) có 25OH D < 15 ng/mL [89].

Tác giả Patricia Joao Matias và cs nghiên cứu 25 OH D trên 223 BN LMCK của 1 đơn vị lọc máu tại Bồ đào Nha, từ 11/2006 – 6/2007, 48% là nữ, độ tuổi trung bình là $62,7 \pm 15,3$, TGLM trung bình là $42,9 \pm 39,3$ tháng, đã ghi nhận: 25 OH D trung bình là 21.6 ± 12.2 ng/mL, trong đó có 80% BN có 25OH D < 30 ng/mL, 33,6% < 15 ng/mL và 45,7% có từ 15-30 ng/mL [73].

Như vậy so với nghiên cứu của các tác giả khác kết quả của chúng tôi cũng khá tương đồng và đặt ra vấn đề cần quan tâm hơn nữa để phát hiện và điều trị sự thiếu hụt, không đầy đủ 25 OH D ở BN LMCK.

4.2.1.4. Beta 2 microglobulin

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ beta 2 microglobulin trung bình ở nhóm BTM LMCK là $27, 41 \pm 10,91$ mg/L, cao gấp 20 lần so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

Theo tác giả Nguyễn Hữu Dũng năm 2013 Nghiên cứu nồng độ beta 2-microglobulin ($\beta 2M$) huyết thanh ở 326 bệnh nhân (BN) bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ (LMCK) và 48 người khỏe mạnh làm chứng, kết quả cho thấy: 100% BN có tăng $\beta 2$ microglobulin, nồng độ trung bình nhóm bệnh ($64,7 \pm 21,1$ mg/L) tăng cao có ý nghĩa so với nhóm chứng ($1,87 \pm 0,34$ mg/L), $p < 0,001$ [5].

Trong nghiên cứu của Okuno S (2009) Nồng độ $\beta 2$ microglobulin huyết thanh trung bình của tổng số 490 bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ là $32,5 (\pm 7,2)$

mg/L. Trong thời gian theo dõi 40 ± 15 tháng, có 91 trường hợp tử vong do mọi nguyên nhân, và trong số đó, 36 người mắc các bệnh tim mạch. Phân tích Kaplan-Meier cho thấy tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm $\beta 2$ microglobulin cao hơn đáng kể so với nhóm $\beta 2$ microglobulin thấp hơn ($p < 0,001$) [82].

Theo công bố của Asim Mumtaz năm 2010 trên tạp chí Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation kết quả nghiên cứu nồng độ Beta 2 microglobulin trên 50 bệnh nhân lọc máu chu kỳ cho thấy nồng độ Beta 2 microglobulin tăng cao gấp 46 lần so với nhóm chứng [27].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của các tác giả trên.

$\beta 2$ microglobulin là một polypeptid không glycosyl. Chuyển hóa chính của $\beta 2$ microglobulin tại thận. Ở người bình thường, nồng độ $\beta 2$ microglobulin huyết thanh nhỏ hơn 2 mg/L. Ở BN LMCK nồng độ $\beta 2$ microglobulin huyết thanh cao gấp 15 đến 30 lần so với người bình thường. $\beta 2$ microglobulin huyết thanh giảm xuống là mục tiêu cần đạt được trong quá trình đánh giá điều trị bệnh, để từ đó tháo dỡ, phá hủy sự lắng đọng amyloid, giảm viêm, đây là các yếu tố góp phần trong tiến triển của bệnh [79].

4.2.1.5. Nhôm

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ nhôm máu trung bình là $8,37 \pm 4,88$ $\mu\text{g/L}$, 97,55% BN LMCK trong nghiên cứu có mức nhôm máu đạt trong ngưỡng khuyến cáo của KDIGO dưới 20 $\mu\text{g/L}$.

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

Nhôm có mặt trong tự nhiên khá nhiều, nhưng muối nhôm thường gặp nhất là dưới dạng không hòa tan, và chỉ một lượng rất nhỏ nhôm được hấp thụ ở ruột và số lượng ít ỏi nhôm này được bài tiết ở thận. Nhiễm độc nhôm thường xảy ra ở những BN LMCK hoặc BTM có MLCT < 30 ml/phút (giai đoạn 4,5 chưa lọc máu) vì nhôm được hấp thụ từ đường ruột hoặc đi vào cơ thể từ dịch thẩm phân trong lọc máu hoặc đường toàn thân khác và không được bài tiết hoặc bài tiết không đầy đủ vì bệnh thận. Khi nhôm có trong dịch thẩm phân thì nhôm có thể đi vào thẳng trong cơ thể của BN lọc máu qua màng lọc. Nhiễm độc nhôm ở BN LMCK thường xảy ra chậm vì 90% nhôm là kết hợp với các protein huyết tương (chủ yếu là transferrin). Nhôm khi vào cơ thể sẽ tích lũy ở các mô khác nhau, gồm xương, não, tuyến cận giáp và các cơ quan khác... Các hội chứng (do nhôm) xuất hiện phụ thuộc vào thời gian và mức độ của tích lũy nhôm. Tích lũy nhôm lần đầu tiên được mô tả là bệnh não do lọc máu (sa sút trí tuệ ở BN LMCK), sau đó nhôm được công nhận là nguyên nhân của cả bệnh nhuyễn xương gây gãy xương do lọc máu, còn được gọi là bệnh xương liên quan đến nhôm, và bệnh thiếu máu hồng cầu nhỏ mà không có thiếu sắt. Ngoài ra nhiễm độc thần kinh cấp do nhôm có thể xảy ra một cách đột ngột, do tăng nhôm máu quá mức và thường là tử vong [54]. Trên BN LMCK, một số tài liệu của y văn đã đề cập đến nhiễm, ngộ độc mạn tính nhôm và đây là một yếu tố góp phần vào loãng xương ở bệnh nhân nhiều năm lọc máu chu kỳ [79].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đa số có nhôm máu bình thường chỉ có một số ít có tăng nhôm máu nhưng chưa cần điều trị, tương tự các báo cáo gần đây trên thế giới, điều đó nói lên việc xử lý nước ở đơn vị lọc máu đã thực hiện tốt. Vấn đề định lượng nhôm máu ở BN BTM, LMCK này còn mới

và chúng tôi chưa thấy công bố nào ở Việt Nam, cho nên cần tiếp tục nghiên cứu, theo dõi thêm sau này.

4.2.1.6. Về tỷ lệ rối loạn khoáng xương theo phân loại KDIGO ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ

Về phân loại rối loạn khoáng xương theo KDIGO, kết quả nghiên cứu chúng tôi thấy trên 163 BN LMCK rối loạn canxi máu chiếm đến 57,67%.

So sánh với các tác giả khác khi nghiên cứu vấn đề này, cũng cần lưu ý đến các tiêu chuẩn khuyến cáo của KDIGO hay của KDOQI, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi gần như tương đồng với các nghiên cứu khác: Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015), theo khuyến cáo KDOQI, tỷ lệ BN LMCK có canxi máu hạ và bình thường chiếm 69,7%, tăng phospho máu là 81,82 % và 2,42% tăng PTH máu. Rối loạn phospho là thường gặp nhất [19].

Theo nghiên cứu của Lesley A Stevens (2004), theo khuyến cáo KDOQI, trên 357 BN LMCK có 80,4% hạ canxi máu, 38,7% tăng phospho máu, 31,1% tăng PTH máu [94].

Theo công bố của Eric W. Young (2005) trên tạp chí Kidney International, thống kê mô tả trên số liệu BN LMCK đa quốc gia của Nhật Bản, Châu Âu và Hoa Kỳ, theo tiêu chí khuyến cáo KDOQI, ghi nhận tỷ lệ hạ canxi máu là 9,2%, tăng phospho máu 51,6% và tăng PTH máu 26,7%, [103].

Tác giả Laradi A và cs (2011), nghiên cứu 22 BN LMCK đã ghi nhận phospho máu trung bình là 1,50 mmol/L, 50% BN có tăng phospho máu, 4,5% BN có hạ phospho máu. Canxi máu trung bình là 2,15 mmol/L, 31,6 % BN có hạ canxi máu, 25 OH D₃ trung bình là 24,1 ng/mL, 70% BN có 25 OH D < 30 ng/mL. Tỷ lệ đạt yêu cầu theo khuyến cáo của KDIGO: 45,5 % với phospho, 63,6% với canxi toàn phần và 68,2% với PTH [63].

Kết quả nghiên cứu của Ghosh và cs công bố năm 2012 ghi nhận giảm canxi máu chiếm 56,41% và tăng phospho máu chiếm 64,10% ở nhóm BTM GĐC điều trị bảo tồn; giảm canxi máu chiếm 54,95% và tăng phospho máu chiếm 70,27% ở nhóm BN LMCK, theo khuyến cáo của KDIGO [28].

Tác giả Guillaume MA (2015), nghiên cứu hồi cứu, mô tả rối loạn khoáng xương của 135 BN LMCK của 3 trung tâm lọc máu tại Dakar, Senegal (từ 1/1999-1/201, Tuổi trung bình: $50,24 \pm 14,59$. TGLM trung bình: 47 tháng, có TGLM ít nhất là 6 tháng. Tỷ lệ rối loạn calci-phospho gồm: 23% hạ canxi, 30,8% tăng phospho, 42,6% tăng PTH. Tỷ lệ đạt theo tiêu chuẩn KDIGO 63,7% với canxi, 60,9% với phospho, 44,7% với PTH, 21,5% với 25 OH D. Chỉ có 17,78% BN đạt 3 khoáng xương chính (canxi, phospho, PTH) theo giá trị mục tiêu của KDIGO [44].

Theo tác giả Samaké M và cs (2019), tại bệnh viện Pont G, cộng hòa Mali (1/2015 - 7/2015), gồm 102 BN LMCK, tuổi trung bình: 48,92 (22-84), tỷ lệ nam/nữ: 1,13, TGLM trung bình: 37,64 tháng (6-188 tháng), tỷ lệ đạt theo tiêu chuẩn KDIGO: 57,8% với canxi, 29,4% với phospho, 29,4% với PTH, 25 OH D giảm chiếm 53,9%. Theo 4 tiêu chí của KDIGO chỉ 5,9 % đạt theo các định mức, và đạt 6,9% theo 2 hoặc 3 tiêu chí [71].

Như vậy so với các nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ rối loạn và tỷ lệ đạt mục tiêu canxi, phospho, PTH và vitamin D trên đối tượng nghiên cứu của chúng tôi theo khuyến cáo của KDIGO là thấp, tương đồng với các nghiên cứu khác. Từ số liệu nghiên cứu này, có thể đưa ra kiến nghị cần quan tâm hơn nữa đến việc phát hiện và điều chỉnh về rối loạn khoáng xương theo các khuyến cáo của KDIGO trên BN LMCK.

4.2.2. Về mật độ xương

Kết quả MĐX ở 163 BN LMCK giảm dần theo thứ tự: CSTL ($0,955 \pm 0,244\text{g/cm}^2$), toàn bộ XĐ ($0,846 \pm 0,274\text{g/cm}^2$), CXĐ ($0,752 \pm 0,249\text{g/cm}^2$).

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

BTM được xem là yếu tố nguy cơ độc lập gây nên loãng xương, ngay cả khi vắng mặt các yếu tố nguy cơ truyền thống [51]. Năm 2017, KDIGO dựa trên các bằng chứng mới đã cập nhật lại, điều chỉnh 15 trên tổng số 38 khuyến cáo của năm 2009, trong đó đã chấp thuận đo MĐX bằng DEXA để chẩn đoán loãng xương ở đối tượng BN LMCK (năm KDIGO 2009 chưa đồng thuận), ở tiêu mục 3.2.1. của khuyến cáo đã ghi nhận rằng: Ở BN BTM giai đoạn G3a–G5D với bằng chứng về rối loạn khoáng xương và xương do BTM và/hoặc có các yếu tố nguy cơ về bệnh loãng xương, đề nghị kiểm tra MĐX để đánh giá nguy cơ gãy xương nếu kết quả ảnh hưởng đến các quyết định điều trị [52].

Theo tác giả Nguyễn Thị Dũng, Võ Tam (2015), nghiên cứu trên 93 BN LMCK tại Bệnh viện Chợ Rẫy đã ghi nhận MĐX trung bình tại cổ XĐ, máu chuyển, liên máu chuyển, vùng Ward và toàn bộ XĐ lần lượt là $0,603 \pm 0,105$; $0,583 \pm 0,121$; $0,811 \pm 0,166$; $0,489 \pm 0,146$; $0,723 \pm 0,138$ g/cm². Tỷ lệ loãng xương vùng cổ XĐ là 39,8%, vùng máu chuyển là 15,1%; vùng liên máu chuyển là 28%; vùng Ward là 38,7%; và toàn bộ XĐ là 26,9%. Tỷ lệ thiếu xương ở vùng cổ XĐ là 54,8%; ở vùng máu chuyển là 46,3%; ở vùng liên máu chuyển là 60,2%; Ward là 45,2% và toàn bộ XĐ là 62,7%. Tỷ lệ loãng xương tại ít nhất 1 vùng khảo sát là 52,7%, tỷ lệ thiếu xương tại ít nhất 1 vùng khảo sát là 47,3% [6].

Theo Lidija Orlic và cs tại Croatia (2010) nghiên cứu trên 134 BN LMCK (72 nam, 62 nữ, tuổi trung bình 56,4), TGLM trung bình là 54 tháng, ghi nhận MĐX ở CSTL nam là $1,011 \pm 0,182 \text{ g/cm}^2$, nữ là $0,866 \pm 0,158 \text{ g/cm}^2$, MĐX ở toàn bộ XĐ nam là $0,941 \pm 0,138 \text{ g/cm}^2$, nữ là $0,757 \pm 0,136 \text{ g/cm}^2$, MĐX ở CXĐ nam là $0,808 \pm 0,125 \text{ g/cm}^2$, nữ là $0,679 \pm 0,130 \text{ g/cm}^2$, [83].

Tác giả Soichiro Limori và cs ở Nhật Bản (2012) đo MĐX bằng DEXA cho 462 BN LMCK, gồm 416 BN không có gãy xương và 46 BN có gãy xương mới tại bệnh viện Shuwa, Saitama (năm 2003 đến 2008). Ở nhóm BTM LMCK không gãy xương MĐX CSTL là $0,614 \pm 0,174 \text{ g/cm}^2$, MĐX toàn bộ XĐ là $0,743 \pm 0,163 \text{ g/cm}^2$, MĐX CXĐ là $0,636 \pm 0,141 \text{ g/cm}^2$, ở nhóm gãy xương mới MĐX ở CSTL, toàn bộ XĐ và CXĐ lần lượt là: 0.571 ± 0.164 ; 0.646 ± 0.176 ; $0.567 \pm 0.133 \text{ g/cm}^2$, trong đó MĐX ở CSTL giữa 2 nhóm có và không có gãy xương không khác biệt có ý nghĩa thống kê, nhưng MĐX ở CXĐ và toàn bộ XĐ khác biệt rất có ý nghĩa thống kê [49].

Fawzy Hamed Saafan và cs (2014) nghiên cứu trên 100 BN BTM LMCK tại Cairo - Ai Cập, ghi nhận 27% BN lọc máu có MĐX bình thường, 53% bị thiếu xương và 20% loãng xương [40].

Ludmila Brunerová và cs, Cộng hòa Séc (2016) nghiên cứu trên 59 BN LMCK (43 nam, 16 nữ, tuổi trung bình 67,6), TGLM trung bình là 53,8 tháng, ghi nhận tỷ lệ thiếu xương là 36%, loãng xương là 34% trong đó tỷ lệ nam giới bị loãng xương chiếm 25% số bệnh nhân nam và 56% số bệnh nhân nữ có loãng xương [32].

M Saleem Najjar và cs tại Ấn độ (2017) nghiên cứu 151 BN (98 nam, 53 nữ, tuổi trung bình 51,1) BTM giai đoạn 3-5, ghi nhận MĐX ở CSTL (L1, L2) là $0,96 \pm 0,087 \text{ g/cm}^2$, MĐX ở CXĐ là $0,88 \pm 0,085 \text{ g/cm}^2$. Loãng xương dựa trên T-Score CXĐ có 31 BN (31,6%) trong khi 43 BN (28,5%) bị loãng xương ở CSTL [70].

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

MĐX đo bằng DEXA là tiêu chuẩn chính để chẩn đoán loãng xương. Mặt khác, các công nghệ mới như microCT (high resolution microcomputed tomography) và microMRI (micromagnetic resonance imaging) đang được phát triển để đánh giá vi cấu trúc xương ba chiều không xâm lấn. Tuy nhiên, vẫn còn ít dữ liệu đánh giá các kỹ thuật này ở BN BTM và chỉ có ở các Bệnh viện, Viện nghiên cứu lớn, chỉ sử dụng chủ yếu để nghiên cứu [29].

4.2.3. Canxi hóa động mạch chủ bụng

Ba rối loạn chính của bệnh lý rối loạn khoáng xương- xương do bệnh thận mạn là bất thường về khoáng xương, bất thường về xương và canxi hoá mô mềm. Canxi hóa mô mềm là vấn đề nghiêm trọng ở BN BTM. Canxi hóa mô mềm có thể khu trú ở động mạch (canxi hóa mạch máu), ở mắt, nội tạng, xung quanh khớp, da... Canxi hóa động mạch có thể thấy ở hầu hết các động mạch : cánh tay, cổ tay, bàn tay, mắt, bàn chân, khoang bụng, ngực, khung chậu và não. Canxi hóa mạch máu được thăm dò bằng kỹ thuật chụp X quang. KDIGO 2009 và gần đây KDIGO 2017 tiếp tục đưa ra 2 khuyến cáo về canxi hoá mạch máu. khuyến cáo 3.3.1: Ở những BN BTM từ G3a-G5D đề nghị chụp X quang bụng bên để phát hiện canxi hoá động mạch và cũng có thể làm siêu âm tim để phát hiện canxi hoá van tim, ngoài có thể thay thế bằng chụp cắt lớp vi tính. Khuyến cáo 3.3.2: Những BN BTM G3a-G5D có canxi hóa mạch máu và van tim được xem là có nguy cơ tim mạch cao nhất [52].

163 BN LMCK trong nghiên cứu có 56 BN (34,4%) có canxi hoá động mạch chủ bụng.

Theo số liệu của KDOQI 2003, canxi hóa động mạch hiếm gặp ở trẻ em, ít gặp ở độ tuổi 15 – 30 tuổi và thường gặp ở người trên 40 tuổi. Canxi hóa động mạch là thường gặp ở những BN suy thận và LMCK, canxi hóa động mạch cũng có thể tồn tại ngay sau khi đã ghép thận. Ở BN LMCK tỷ lệ mắc canxi hóa động mạch đã được báo cáo dao động từ 3 đến 83%. Nhìn chung, tỷ lệ mắc canxi hóa động mạch gia tăng theo TGLM. Theo công bố năm 1977 trên 135 BN LMCK, tỷ lệ mắc canxi hóa động mạch là 27% khi lọc máu dưới 1 năm và lên đến 83% ở BN có TGLM hơn 8 năm [79].

Peter W.F. Wilson và cs, Hoa kỳ (2001) nghiên cứu canxi hóa động mạch chủ bụng (AAC) và tiên đoán tỷ lệ mắc, tỷ lệ tử vong tim mạch trên 2515 người, 1049 nam, 1466 nữ, tuổi trung bình 61 đã ghi nhận AAC là 31%, tỷ lệ mắc AAC không khác biệt giữa 2 giới [87].

Theo tác giả Nigel D Toussaint và cs, công bố năm 2011, tại Úc, chụp X quang bụng bên ở 132 BN LMCK, tuổi trung bình của là 69 tuổi (từ 29–90), 60% là nam, 36% tiểu đường, trung bình TGLM là 38 tháng. AAC hiện diện ở 94,4% BN, điểm AAC trung bình $11,0 \pm 6,4$ (trung vị 12), các yếu tố dự báo độc lập cho sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của canxi hóa là tuổi ($p = 0,03$), TGLM ($p = 0,04$) và tiền sử bệnh tim mạch ($p = 0,009$) [97].

Tác giả Mieke J. Peeters và cs, Hà Lan (2017), nghiên cứu AAC bằng X quang bụng bên trên 280 BN BTM chưa lọc máu thì có 50% AAC có AAC vừa hoặc nặng với chỉ số AAC ≥ 4 [86].

Hiện nay, chưa có công bố nào của tác giả trong nước về canxi hóa mạch máu phát hiện bằng X-Quang bụng bên trên BN LMCK. So với các công bố của các tác giả trên thế giới thì tỷ lệ canxi hóa động mạch chủ bụng trong

ngiên cứu của chúng tôi thấp hơn, điều này có thể do khác biệt về độ tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu, TGLM, bệnh lý nền trước đó.

4.3. BÀN LUẬN VỀ LIÊN QUAN GIỮA RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG, XƯƠNG VỚI CÁC YẾU TỐ Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN LỌC MÁU CHU KỲ

4.3.1. Các yếu tố liên quan với rối loạn khoáng xương

Theo tác giả Geoffrey A Block, năm 2004, ở Hoa kỳ có hơn 300.000 BN đang lọc máu và tỷ lệ tử vong còn trên 20% /1 năm ở BN lọc máu, mặc dù đã có những cải thiện hơn về kỹ thuật lọc máu so với trước đây. Những nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá các yếu tố nguy cơ tử vong trên đối tượng này. Phần lớn các nghiên cứu đã nhận thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa tỷ lệ tử vong, tỷ lệ mắc bệnh với các yếu tố nguy cơ thuộc dân số học (lớn tuổi, giới nam, da trắng), những bệnh lý cùng mắc (đái đường, bệnh tim mạch) và những xét nghiệm nói lên rối loạn dinh dưỡng (albumin, prealbumin, creatinin)[31].

Khi khảo sát tương quan giữa nồng độ các khoáng xương với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng cơ bản ở 163 BN LMCK, kết quả của chúng tôi so sánh với các nghiên cứu khác như sau:

+ Về Canxi máu hiệu chỉnh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phân tích hồi quy đa biến và ghi nhận nồng độ canxi máu hiệu chỉnh có tương quan với albumin rất có ý nghĩa ($p= 0,0001$).

Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài:

Nghiên cứu của Geoffrey A Block và cs đã ghi nhận: Nồng độ canxi máu hiệu chỉnh tương quan nghịch với albumin máu ($r = - 0,10$); urê máu ($r = - 0,11$); creatinin máu ($r = - 0,07$), tương quan thuận với tuổi ($r = 0,13$), thời gian lọc máu ($r = 0,09$) [31].

Nghiên cứu CORES của Manuel Naves-Diaz và cs ghi nhận kết quả: Canxi máu hiệu chỉnh tương quan nghịch với tuổi ($r = - 0,063$), tương quan thuận với TGLM ($r = 0,131$), với creatinin máu ($r = 0,128$) [80].

+ Về Phospho máu:

Phospho, canxi và PTH máu là 3 yếu tố chính của khoáng xương. Trong bệnh lý bệnh thận mạn - rối loạn khoáng xương và xương thì rối loạn của 3 khoáng xương này cũng được xem là chủ yếu, sau này có thêm vitamin D và FGF-23.

Geoffrey A Block và cs đã nghiên cứu trên 40.538 BN đang LMCK tại Hoa kỳ, đã ghi nhận: Nồng độ phospho máu tương quan nghịch với tuổi ($r = - 0,30$), tương quan thuận với TGLM ($r = 0,11$), urê ($r = 0,33$), creatinin máu ($r = 0,36$), albumin máu ($r = 0,14$) [31].

Manuel Naves-Diaz và cs đã nghiên cứu CORES, trên 16173 BN LMCK từ 18 tuổi trở lên, tại 183 đơn vị lọc máu thuộc 6 nước Châu Mỹ La tinh (Argentina, Brazil, Columbia, Chile, Mexico, Venezuela), 01/2000 đến 6/2004, đã ghi nhận kết quả như sau: phospho máu tương quan nghịch với tuổi ($r = - 0,223$); tương quan thuận với TGLM ($r = 0,081$), creatinin máu ($r = 0,377$) [80].

Nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận kết quả tương tự:

Phân tích hồi quy đa biến đã ghi nhận nồng độ phospho máu có tương quan với canxi hiệu chỉnh, chỉ số canxi x phospho, trong đó tích Ca x P rất có ý nghĩa ($p = 0,0001$).

+ Về PTH máu.

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

Tác giả Adrian R Levy và cs (2019) nghiên cứu 165 BN cường cận giáp thứ phát sau BTM LMCK, tại 42 cơ sở của Hội chữ thập đỏ Hoa kỳ, từ 1/2016 –

1/2017, đã phân nồng độ PTH thành 3 nhóm < 600 pg/mL, 600 – 1000 pg/mL, > 1000 pg/mL và ghi nhận: PTH máu có liên quan với nồng độ phospho máu ($p < 0,001$), nhưng không liên quan với canxi máu ($p = 0,06$), không liên quan với hemoglobin máu ($p = 0,3$), không liên quan với albumin máu ($p=0,05$) [67].

Tác giả Samaké M và cs nghiên cứu 102 BN LMCK tại Bệnh viện Pont G, Bamako, cộng hòa Mali, từ 1/2015 đến 7/2015, TGLM trung bình là 37,64 tháng, đã ghi nhận kết quả: PTH có liên quan với TGLM ($p = 0,002$), phospho ($p = 0,001$) và giới tính ($p = 0,01$) [71].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận các kết quả tương tự: phân tích hồi quy đa biến cho kết quả nồng độ PTH máu chỉ có tương quan có ý nghĩa ($p = 0,004$) với TGLM.

+ Về Vitamin D.

Tác giả M. Wolf và cs đã nghiên cứu mức độ Vitamin D và tử vong sớm ở các bệnh nhân lọc máu, nghiên cứu cắt ngang trên 825 BN LMCK tại Hoa Kỳ, có kết quả 25 OH D₃ tương quan thuận với canxi ($r = 0,18$); albumin ($r = 0,31$); tương quan nghịch với PTH ($r = - 0,14$); không có tương quan với phospho và creatinin [102].

Piyawan Kittiskulnam và cs nghiên cứu tỷ lệ thiếu vitamin D ở những BN được điều trị thay thế thận suy tại Thái Lan, nghiên cứu hồi cứu, quan sát, cắt ngang, gồm 111 BN điều trị thay thế thận, phân tích hồi qui đa biến đã tìm thấy rằng chẹn hệ thống renin – angiotensin, nồng độ triglyceride và PTH huyết thanh là tương quan với thiếu vitamin D sau khi đã điều chỉnh giới, nồng độ canxi, phospho và albumin huyết thanh [89].

Patricia Joao Matias và cs nghiên cứu 25 OH D₃ trên 223 BN LMCK, tại Bồ đào Nha, từ 11/2006 – 6/2007 đã ghi nhận: 25 OH D₃ tương quan nghịch với tuổi ($r = - 0,31$, $p < 0,001$), với CRP ($r = - 0,25$, $p < 0,001$) và với canxi hóa

mạch máu ($r = -0,26$, $p < 0,001$, TGLM ($r = -0,14$, $p = 0,04$). 25 OH D_3 , tương quan thuận với albumin ($r = 0,23$, $p = 0,001$) và $1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ ($r = 0,25$, $p < 0,001$). Phân tích hồi qui đa biến, 25 OH D_3 là liên quan với đái tháo đường ($p < 0,001$), với hạ albumin máu ($p = 0,003$), với tăng BNP máu ($p = 0,005$), và với chỉ số canxi hóa mạch máu cao (≥ 3) ($p = 0,002$) [73].

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

+ Về Nhôm máu.

Theo KDOQI 2003 về chuyển hóa và bệnh xương trong bệnh thận đã đưa ra khuyến cáo về nhôm là: để dự phòng nhiễm độc nhôm, việc sử dụng đều đặn nhôm cần tránh và nhôm trong dịch thẩm phân phải $< 10 \mu\text{g/L}$. Để đánh giá phơi nhiễm nhôm và nguy cơ nhiễm độc nhôm, nhôm máu cần được định lần ít nhất 1 lần 1 năm và mỗi 3 tháng ở những BN có sử dụng thuốc chứa nhôm. Nhôm máu căn bản cần giữ ở mức $< 20 \mu\text{g/L}$. ở tất cả bệnh nhân có nhôm máu $> 60 \mu\text{g/L}$, test DFO dương tính hoặc có biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc nhôm, nguồn tăng nhôm máu cần phải được xác định và phải được loại trừ [79].

Theo Ching-Wei Hsu (2016, Đài Loan, trên 901 BN LMCK theo dõi 1 năm, nhôm huyết thanh được định lượng và được phân thành bốn nhóm (tứ phân vị): tứ phân vị thứ nhất ($6 \mu\text{g/l}$), tứ phân vị thứ hai ($6-9 \mu\text{g/l}$), tứ phân vị

thứ ba (9–13 $\mu\text{g} / \text{L}$) và tứ phân vị tư ($>13 \mu\text{g} / \text{l}$). Mô hình hồi quy Cox được sử dụng để xác định tầm quan trọng của các biến trong dự đoán tỷ lệ tử vong. Kết quả chỉ 9,3% bệnh nhân có nồng độ nhôm $>20 \mu\text{g} / \text{l}$. Kết thúc quá trình theo dõi, 54 bệnh nhân (6%) tử vong, nguyên nhân tử vong chính là bệnh tim mạch. Phân tích Kaplan- Meier cho thấy BN trong tứ phân vị thứ tư có tỷ lệ tử vong cao hơn so với BN tứ phân vị đầu tiên (log rank test, $\chi^2=13.47$, $p=0.004$). Sử dụng tứ phân vị thứ nhất làm tham chiếu, phân tích hồi quy Cox đa biến chỉ ra rằng BN trong tứ phân vị thứ ba (HR = 1,31, KTC 95% = 1,12–1,53, $p = 0,038$) và tứ phân vị thứ tư (HR= 3,19, HR 95% = 1,08–8,62, $p = 0,048$) có tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân [48].

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

Tác giả Ming-Hsien Tsai, Đài Loan, (2018) NC hồi cứu 636 BN LMCK để đánh giá tác động của nồng độ nhôm trong huyết thanh với tỷ lệ tử vong. Trong thời gian theo dõi $5,3 \pm 2,9$ năm, 253 trường hợp tử vong do mọi nguyên nhân và 173 trường hợp do tim mạch được ghi nhận. Phân tích thô cho thấy nồng độ nhôm huyết thanh $\geq 6 \text{ ng}/\text{mL}$ là yếu tố dự báo có ý nghĩa tử vong do tất cả các nguyên nhân và do tim mạch. Sau điều chỉnh đa biến, nồng độ nhôm huyết thanh $\geq 6 \text{ ng} / \text{ml}$ vẫn là một yếu tố dự báo có ý nghĩa về tử vong do mọi nguyên nhân nhưng không đáng kể đối với tử vong do tim mạch. Do đó, nồng độ nhôm huyết thanh $\geq 6 \text{ ng} / \text{mL}$ có liên quan độc lập với tử vong do mọi nguyên nhân ở BN LMCK, gợi ý rằng can thiệp sớm nồng độ nhôm ở BN LMCK có thể có lợi ngay cả khi không có nhiễm độc rõ ràng [98].

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

+ *Beta 2 microglobulin máu.*

Các biểu hiện của amyloidosis $\beta 2$ microglobulin thường xuất hiện sau nhiều năm lọc máu, giữa 2 đến 10 năm. Có các nghiên cứu, đến 90 % bệnh nhân có bằng chứng bệnh lý amyloidosis $\beta 2$ microglobulin lúc 5 năm sau lọc máu, có nhiều bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý này nhưng không có biểu hiện lâm sàng, hơn nữa, các biểu hiện lâm sàng thường là không đặc hiệu và dễ nhầm với các rối loạn bệnh khớp khác. Tất cả các yếu tố này nói lên sự khó khăn đặc biệt chẩn đoán trên lâm sàng của bệnh lý amyloidosis $\beta 2$ microglobulin [79].

Theo Asim Mumtaz (2010) NC nồng độ beta 2 microglobulin trên 50 BN LMCK cho thấy nồng độ beta 2 microglobulin tăng gấp 46 lần so với nhóm chứng, nồng độ beta 2 microglobulin có liên quan với tuổi bệnh nhân, tương quan nghịch với albumin máu [27].

Theo tác giả Nguyễn Hữu Dũng năm 2013, NC nồng độ beta 2-microglobulin ($\beta 2M$) huyết thanh ở 326 BN LMCK và 48 người khỏe mạnh làm chứng, kết quả cho thấy: 100% BN có tăng $\beta 2M$. Có mối tương quan thuận mức độ chặt, có ý nghĩa giữa $\beta 2M$ với TGLM ($r = 0,64$, $p < 0,01$); CRP máu ($r = 0,51$, $p < 0,01$). Nhóm BN nồng độ albumin máu thấp có nồng độ beta-microglobulin cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có nồng độ albumin máu bình thường, $p < 0,05$ [5].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận $\beta 2$ microglobulin máu tương quan thuận với TGLM ($r = 0,233$, $p < 0,01$), với ure ($r = 0,168$, $p < 0,05$); và tương quan nghịch với nhôm máu ($r = - 0,224$, $p < 0,01$).

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

- Về mật độ xương

Mật độ xương tương quan với tuổi giới và các yếu tố khác liên quan đến chức năng thận. Khi suy giảm chức năng thận mạn tính sẽ dẫn đến một số bệnh lý như cường cận giáp thứ phát, viêm mạn tính, toan chuyển hóa,... Chính những điều này sẽ ảnh hưởng đến xương. Phần lớn BN BTM là thiếu Vitamin D nhất là BN nữ lọc máu và đã mãn kinh. Phần lớn các nghiên cứu đã công bố khi đo MĐX bằng phương pháp DEXA, có tương quan giữa MĐX thấp với BTM và LMCK. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng có tương quan giữa tuổi, giới nữ và giảm khối xương ở Bn LMCK. Ngoài ra viêm mạn, suy dinh dưỡng và toan chuyển hóa là tương quan với MĐX [25].

Lidija Orlic và cs (2010) MC MĐX của 134 BN LMCK tại Croatia đã ghi nhận: Ở BN nam, MĐX tương quan thuận với tuổi ở CSTL ($r: 0,300$, $p < 0,01$), trong khi tương quan nghịch với tuổi tại CXĐ ($r = - 0,293$, $p < 0,05$), tam giác Ward's ($r = - 0,314$, $p < 0,01$); tương quan thuận với BMI ở toàn bộ XĐ ($r: 0,294$, $p < 0,01$) và cánh tay ($r: 0,271$, $p < 0,01$). MĐX tương quan nghịch với TGLM chỉ tại vị trí cánh tay; tương quan nghịch tại toàn bộ XĐ ($r = - 0,280$, $p < 0,01$); tương quan nghịch với ALP ở tất cả các vị trí đo trừ vị trí CXĐ và tam giác Ward's. MĐX không tương quan với canxi, Phospho và chỉ số canxi x P. Ở BN nữ, MĐX tương quan thuận tuổi ở CSTL ($r: 0,273$, $p < 0,05$), trong khi tương quan nghịch với tuổi tại CXĐ ($r = - 0,277$, $p < 0,05$), tam giác Ward's ($r = - 0,366$, $p < 0,01$), tương quan thuận với BMI ở tất cả vị trí: CSTL ($r: 0,328$, $p < 0,01$), CXĐ ($r: 0,406$, $p < 0,001$), toàn bộ XĐ ($r: 0,421$, $p < 0,001$). Tương quan nghịch với TGLM ở tất cả vị trí đo: CSTL ($r = - 0,453$, $p < 0,001$), CXĐ ($r = - 0,436$, $p < 0,001$) toàn bộ XĐ ($r = - 0,384$, $p < 0,01$), tương quan nghịch với PTH ở tất cả các vị trí: CSTL ($r = - 0,384$, $p < 0,01$), CXĐ

($r = - 0,369$, $p < 0,01$), toàn bộ XĐ ($r = - 0,400$, $p < 0,01$), tương quan nghịch với ALP ở tất cả các vị trí đo. MĐX không tương quan với canxi, phospho và chỉ số canxi x phospho [83].

Soichiro limori và cs (2012), NC 485 BN LMCK tại Nhật đã ghi nhận: MĐX đo bằng phương pháp DEXA, đặc biệt ở vị trí toàn bộ XĐ là hữu ích trong tiên đoán gãy xương bất kỳ vị trí nào ở phụ nữ với PTH thấp hoặc gãy xương đột sống cho mọi bệnh nhân. PTH thấp hoặc cao hoặc tăng phosphatase kiềm đặc hiệu xương (b-AP) là các yếu tố nguy cơ gãy xương cao. Nguy cơ cao có ý nghĩa của tỷ lệ mắc mới gãy xương liên quan với PTH, cả PTH thấp < 150 pg/ml (HR: 3,47, $p < 0,01$) và PTH cao > 300 pg/ml (HR: 5,88, $p < 0,0001$) so với PTH 150 – 300 pg/ml [49].

Fawzi Hamed Saafan và cs , Ai Cập (2014), NC 100 BN LMCK và 20 người đối chứng. Nhóm LMCK gồm 49 nữ và 51 nam, tuổi trung bình $49,37 \pm 1,02$ (26-62), TGLM trung bình là $4,2 \pm 1,3$ năm, đã ghi nhận kết quả: Có tương quan nghịch giữa MĐX và PTH ($r = - 0,35$, $p < 0,005$), phospho ($r = - 0,20$, $p=0,01$), tuổi ($r = - 0,26$, $p < 0,008$), cân nặng ($r = - 0,24$, $p < 0,01$), BMI ($r = - 0,21$, $p = 0,03$) và TGLM ($r = - 0,21$, $p = 0,03$). Tương quan thuận giữa MĐX với canxi ($r = 0,20$, $p < 0,04$), chiều cao ($r = 0,31$, $p < 0,005$) và giới ($r = 0,47$, $p < 0,005$) [40].

Ludmila Brunorova và cs, Cộng hòa Séc (2016) NC trên 59 BN LMCK , có kết quả 34% loãng xương, chu chuyển xương cao chiếm 80% trong số này và PTH > 300 ng/L là 69% [32]. Kazushige Nakanishi và cs (2018), NC MĐX bằng DEXA ở CXĐ và đầu xa xương quay (không có shunt) của 293 BN (195 nam và 94 nữ) LMCK tại Nhật Bản, tuổi trung bình là 63, TGLM trung bình 10 năm, đã ghi nhận kết quả: MĐX tại CXĐ tương quan nghịch với tuổi ($r: - 0,41$, $p < 0,01$), cân nặng ($r: 0,465$, $p < 0,01$), canxi máu hiệu chỉnh ($r: - 0,117$,

$p < 0,05$), với ALP ($r: - 0,283; p < 0,01$); MĐX CXĐ tương quan thuận với hemoglobin ($r: 0,178; p < 0,01$), albumin ($r: 0,208; p < 0,01$), creatinin ($r: 0,41, p < 0,01$), phospho ($r: 0,143, p < 0,05$), MĐX CXĐ không có tương quan với TGLM ($r: - 0,037; p: 0,526$) với PTH ($r: - 0,007; p < 0,909$) [77].

Nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận những kết quả:

Phân tích hồi quy đa biến nguy cơ giảm MĐX ở CXĐ có 2 yếu tố là tuổi ($OR = 1,117, p < 0,01$), PTH ($OR = 1,001, p < 0,01$); ở CSTL có 3 yếu tố là Giới ($OR = 4,572, p < 0,05$), PTH ($OR = 4,078, p < 0,05$), tuổi ($OR = 1,045, p < 0,05$); ở toàn bộ XD có 2 yếu tố là PTH ($OR = 3,683, p < 0,05$), tuổi ($OR = 1,117, p < 0,01$).

Nhìn chung, kết quả này là phù hợp với nghiên cứu đã công bố của các tác giả nước ngoài.

- Về loãng xương

Theo Tổ chức y tế thế giới (WHO) loãng xương là bệnh lý của xương, dẫn đến tăng nguy cơ gãy xương. Trong loãng xương MĐX giảm, vi cấu trúc xương bị phá vỡ, số lượng và các dạng của những protein không collagen trong bị biến đổi. Cơ chế cơ bản nhất của tất cả các nguyên nhân bệnh loãng xương là mất cân bằng giữa hủy xương và tạo xương. Những BN BTM GĐC thường gia tăng mất xương do những bất thường về chuyển xương từ đó dẫn đến những vấn đề về sức khỏe xương, như thiếu xương, loãng xương. Hơn nữa, ở BN LMCK, ngoài những yếu tố nguy cơ truyền thống liên quan đến MĐX, loãng xương như tuổi, giới, cân nặng, chỉ số khối cơ thể... còn có những yếu tố liên quan đến rối loạn chuyển hóa khoáng xương của BTM, của LMCK như các khoáng xương canxi, phospho, PTH, vitamin D..., tình trạng dinh dưỡng albumin, creatinin máu và thời gian dài lọc máu... [51] [52].

Theo Fawzi Hamed Saafan và cs (2014) đã NC liên quan giữa cường cận giáp và loãng xương ở BN LMCK ghi nhận kết quả: MĐX (bằng siêu âm gót chân định lượng QUS) có 27% BN là bình thường, 53% thiếu xương, 20% loãng xương. 40% bệnh nhân có PTH tăng [40].

Tác giả M Salem Najar (2017), NC tỷ lệ hiện mắc loãng xương ở BN BTM giai đoạn 3-5, tại Ấn độ, gồm 151 BN ghi nhận: loãng xương dựa vào T Score tại CXĐ có 31 BN (31,6%), CSTL 43 BN (28,5%); tỷ lệ loãng xương và thiếu xương cao nhất ở BTM GĐC. MĐX tương quan thuận với BMI, MĐX thấp có nguy cơ bị loãng xương ($p = 0,014$) [70].

Theo Kazushige Nakanishi và cs (2018), NC về MĐX bằng DEXA ghi nhận: những yếu tố nguy cơ chung của loãng xương như giảm cân, tuổi cao, giảm khối lượng cơ và suy dinh dưỡng có liên quan đến MĐX CXĐ và xương quay. Bệnh nhân có tiền sử gãy xương thì MĐX CXĐ thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không có tiền sử gãy xương [77].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận: loãng xương ở cả 3 vị trí có liên quan với giới ($p < 0,05$) và nhóm tuổi ($p < 0,01$). Loãng xương có liên quan với rối loạn PTH, Phospho, Nhôm ở CXĐ ($p < 0,05$), với PTH ở CSTL ($p < 0,05$), với PTH, canxi ở toàn bộ XĐ ($p < 0,05$). Phân tích hồi quy đa biến nguy cơ loãng xương chung có 3 yếu tố là tuổi ($OR = 4,058$, $p < 0,05$), PTH ($OR = 2,967$, $p < 0,01$), giới nữ ($OR = 2,841$ $p < 0,01$).

4.3.3. Kết quả liên quan với canxi hóa mạch máu

Kết quả về liên quan giữa canxi hóa động mạch chủ bụng và một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng của nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận: Ở BN LMCK, tình trạng không hoặc có canxi hóa động mạch chủ bụng liên quan có ý nghĩa với giới tính, nhóm tuổi, huyết áp và TGLM ($p < 0,05$). Khi phân tích hồi quy đa biến có 3 yếu tố có ý nghĩa tăng nguy cơ canxi hoá mạch máu theo thứ tự là: TGLM, tuổi, MĐX tại CSTL.

Các nghiên cứu đã chỉ ra canxi hóa động mạch có liên quan với tuổi và TGLM. Ngoài ra tăng phosphate máu và tăng canxi máu cũng là yếu tố khởi phát cũng như làm tiến triển các tổn thương canxi hóa mạch máu, làm gia tăng nguy cơ bệnh tật và tử vong do tim mạch, bệnh mạch vành... [69].

Theo tác giả Peter W. F. Wilson (2001), chụp X quang bụng bên của 1049 nam và 1466 nữ, từ năm 1967 đến 1989, với số liệu 454 trường hợp bệnh mạch vành, 709 trường hợp bệnh tim mạch, và 365 trường hợp tử vong do tim mạch. Hồi quy logistic được sử dụng để kiểm tra mối liên quan giữa AAC và các biến cố trên đã xác định các yếu tố nguy cơ gồm tuổi, sử dụng thuốc lá, đái tháo đường, huyết áp tâm thu, phì đại thất trái, chỉ số khối cơ thể, cholesterol và HDL cholesterol [87].

Theo tác giả Nigel D Toussaint (2011), chụp X-quang bụng bên ở 132 BN LMCK, 94,4% BN có AAC, trên hồi quy logistic đơn biến, AAC có liên quan đáng kể với tuổi ($p = 0,002$). Các yếu tố dự báo độc lập cho sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của AAC được đưa vào mô hình cuối cùng là tuổi (OR 1,042 / năm (1,004, 1,082), $p = 0,03$), TGLM (OR 1,012 / năm (1,001, 1,023), $p = 0,04$) và sự hiện diện của bệnh lý tim mạch (OR 3,237 (1,347, 7,801), $p = 0,009$) [97].

Tác giả Mieke J. Peeters và cs, Hà Lan (2017), NC AAC trên 280 BN BTM chưa lọc máu đã ghi nhận: Lớn tuổi, có bệnh tim mạch trước đó, tăng triglycerid máu và phospho máu là các yếu tố độc lập quyết định điểm AAC ≥ 4 . Điểm AAC ≥ 4 có liên quan độc lập với các biến cố tim mạch, với hazard ratio là 5,5 (KTC 95% 1.2–24.8) [86].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi về canxi hóa động mạch chủ bụng khá tương đồng với kết quả các tác giả đã công bố trên thế giới. Ở trong nước, chưa thấy công bố kết quả về vấn đề này, theo chúng tôi cần quan tâm

nghiên cứu để có số liệu nhiều hơn nữa về canxi hóa mạch máu và ngay cả canxi hóa van tim ở nước ta.

4.4. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

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

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

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

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

KẾT LUẬN

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

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

1.1. Rối loạn Khoáng xương

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

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

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

1.2. Mật độ xương, loãng xương.

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

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

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

1.3. Canxi hóa động mạch chủ bụng

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

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

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

2.1. Khoáng xương

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2. Mật độ xương, loãng xương

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

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

2.3. Canxi hóa động mạch chủ bụng

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

KIẾN NGHỊ

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

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

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

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

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. **Vũ Lệ Anh, Nguyễn Thành Tâm, Trần Thị Bích Hương**, (2010), "Rối loạn chuyển hóa canxi, phospho và PTH ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn trước chạy thận nhân tạo ", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 14, trang. 407-413.
2. **Hoàng Bùi Bảo** (2004), "Nghiên cứu chức năng tuyến cận giáp ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 4 chưa được lọc máu chu kỳ", *Y học thực hành*. Số 12, trang. 37-39.
3. Bộ y tế (2014), Quyết định về việc ban hành tài liệu hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh, *Số: 320 /QĐ-BYTHà Nội, ngày 23 tháng 01 năm 2014*.
4. Bộ y tế (2015), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh về thận - tiết niệu, *Quyết định số 3931/QĐ-BYT ngày 21/9/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế*.
5. **Nguyễn Hữu Dũng** (2013), "Nghiên cứu nồng độ beta 2-microglobulin ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ", *Tạp chí y – dược học quân sự*. Số 5. trang 79-85
6. **Nguyễn Thị Dũng, Võ Tam** (2015), "Loãng xương và các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân lọc máu định kỳ", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*. Số 24. trang 50-57
7. **Nguyễn Thị Hoa** (2014), "Nồng độ phospho và canxi huyết tương ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ tại bệnh viện đa khoa trung ương thái nguyên", *Tạp chí Nghiên cứu y học*. Số 86, trang. 7-14.
8. Hội Tim mạch Việt Nam/ Phân Hội THAVN (2018), "Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp ở người lớn".
9. **Nguyễn Vĩnh Hưng** (2009), "Nghiên cứu biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm rối loạn canxi- phospho ở bệnh nhân suy thận mạn tính", *Y học thực hành*. Số 7, trang 47-49.

10. **Nguyễn Hữu Nhật** (2012), "Nghiên cứu rối loạn chuyển hóa calci, phospho và parathyroid hormon ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối", *Tạp chí thông tin y dược*. Số 5, trang 36-40.
11. **Hoàng Trọng Ái Quốc** (2017), *Nghiên cứu nồng độ asymmetric dimethylarginine huyết tương và liên quan với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế.
12. **Võ Tam** (2005), "Nghiên cứu rối loạn chuyển hóa calci, phospho, PTH máu và kết quả điều trị bằng calcitriol ở bệnh nhân suy thận mạn", *Y học Việt Nam*. Số 313, trang 419-424.
13. **Võ Văn Thắng, Hoàng Đình Huệ** (2018), *Sử dụng phần mềm thống kê SPSS, Giáo trình đào tạo đại học và sau đại học trong ngành Y*, Nhà xuất bản Đại học Huế.
14. **Nguyễn Thị Kim Thủy** (2011), "Nồng độ canxi, phospho, PTH huyết thanh và tình trạng loãng xương ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ", *Y học thực hành*. Số 6, trang 78-80.
15. **Ngô Thị Khánh Trang** (2017), *Nghiên cứu đặc điểm và giá trị tiên lượng của hội chứng suy dinh dưỡng - viêm - xơ vữa ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế.
16. **Huỳnh Trinh Trí và cộng sự** (2011), "Khảo sát nồng độ troponin T trong bệnh suy thận mạn", *Kỷ yếu Hội nghị Khoa học bệnh viện An Giang - Số tháng 10/2011*, trang 50-55.
17. **Nguyễn Văn Tuấn** (2004), *Phân tích dữ liệu với R*, Nhà xuất bản Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh, Chương VI, trang 243-245.
18. **Nguyễn Văn Tuấn** (2014), *Nghiên cứu nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế.
19. **Nguyễn Hoàng Thanh Vân** (2015), *Nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps, hormon tuyến cận giáp huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Huế.

20. **Trần Văn Vũ, Lê Văn Hùng** (2010), "Khảo sát sự biến đổi nồng độ calci, phospho và PTH trong máu ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị bằng phương pháp thẩm phân phúc mạc", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. số 2, trang 632-638.
21. **Nguyễn Gia Bình, Phan Thị Thanh Hải** (2010), "Nghiên cứu hàm lượng canxi, phospho, Parathyroid hormon và hoạt độ phosphatase toàn phần trong huyết thanh của bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn III và IV", *Y học Việt Nam*. Số 2, trang 77-84.

TIẾNG ANH

22. **Abdullah M.W. El-Kishawi, A.M. El-Nahas** (2006), "Renal Osteodystrophy: Review of the Disease and its Treatment", *Saudi J Kidney Dis Transplant* 17. pp 373-382
23. **Adragao T, et al.** (2004), "A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients", *Nephrol Dial Transplant*. 19(6), pp. 1480-1488.
24. **Alshahrani, F. and Aljohani, N.** (2013), "Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity", *Nutrients*. 5(9), pp. 3605-3616.
25. **Ambrus C, et al.** (2010), "Bone mineral density in patients on maintenance dialysis", *Int Urol Nephrol*. 42(3), pp. 723-739.
26. **Andrew S. L., Kai-uwe E., Yusuke T., et al** (2005), "Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)", *Kidney International*,. 67, pp. 2089–2100.
27. **Asim M., Muhammad A., Muhammad B., et al** (2010), "Beta-2 Microglobulin Levels in Hemodialysis Patients", *Saudi J Kidney Dis Transpl* 21. pp 701-706

28. **Ghosh B., Brojen T, Banerjee S., et al** (2012), "The high prevalence of chronic kidney disease-mineral bone disorders: A hospital-based cross-sectional study", *Indian Journal of Nephrology*. 22. pp 285-291
29. **Bellasi A., et al.** (2006), "Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients", *Kidney Int.* 70(9), pp. 1623-1628.
30. **Benabdellah, N., et al.** (2013), "Phospho-calcic status in chronic hemodialysis in Oriental Morocco: assessment of adherence to K/DOQI and KDIGO recommendations", *Pan Afr Med J.* 16, p. 23.
31. **Block G. A, et al.** (2004), "Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis", *J Am Soc Nephrol.* 15(8), pp. 2208-2218.
32. **Brunerova L, et al.** (2016), "Osteoporosis and Impaired Trabecular Bone Score in Hemodialysis Patients", *Kidney Blood Press Res.* 41(3), pp. 345-354.
33. CKD in the United States (2017) , " Prevalence of chronic kidney disease by stage among The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) participants, 1999 – 2014 ", *United States Renal Data System annual data report* , Vol 1, Figure 1.1 , pp. 1- 30.
34. **Cozzolino M, et al.** (2001), "p21WAF1 and TGF-alpha mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium", *Kidney Int.* 60(6), pp. 2109-2117.
35. **David G., Eberhard R., and Adrian C.,** (2004), "Vascular calcification: A stiff challenge for the nephrologist Does preventing bone disease cause arterial disease?", *Kidney International*,. 66.
36. **De Boer, I. H., et al.** (2002), "The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease", *J Am Soc Nephrol.* 13(11), pp. 2762-2769.

37. **Diego B., Antonio B., Mario C., et al** (2009), "Arterial Accelerated Aging in Dialysis Patients: The Clinical Impact of Vascular Calcification", *Current Vascular Pharmacology*. 7. pp 374-380
38. **Donald J.S., Gavril G., York P., et al** (1993), "The spectrum of bone disease in end-stage renal failure—An evolving disorder", *Kidney International*. 43, pp. 436-442.
39. **Fang Y, et al.** (2014), "Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification", *Kidney Int*. 85(1), pp. 142-150.
40. **Fawzy H. S., Alsayed M. R., Amged A. A., et al** (2014), "Relation between Hyperparathyroidism and Osteoporosis in Chronic Renal Failure Patients with Regular Haemodialysis", *Journal of American Science* 10, pp. 256-261.
41. **Fayed A, et al.** (2018), "Fibroblast growth factor-23 is a strong predictor of insulin resistance among chronic kidney disease patients", *Ren Fail*. 40(1), pp. 226-230.
42. **Fernandez-Martin, J. L., et al.** (2013), "COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe", *Nephrol Dial Transplant*. 28(7), pp. 1922-1935.
43. **Frederick R. S., David R. E.,** (2008), "Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice", *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 75, pp. 739-750.
44. **Guillaume** (2015), "Evaluation of Phospho-calcic Profile of Dakar Chronic Hemodialysis and Comparison with KDIGO Recommendations", *Int J Nephrology and Kidney Failure*. 1.1. pp 1-5
45. **Guillaume M. A., Mouhamadou M. C., and Oumar M.,** (2018), "Evaluation of the Phosphocalcic Profile of Chronic Hemodialysis Patients in Senegal", *International Journal of Nephrology and Kidney Failure*. 4(4).
46. **Hamid N., Soleiman K.,** (2008), "Effects of Diabetes Mellitus, Age, and Duration of Dialysis on Parathormone in Chronic Hemodialysis Patients", *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 19, pp. 608-613.

47. **Honkanen E, et al.** (2008), "Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study", *Nephrol Dial Transplant.* 23(12), pp. 4009-4015.
48. **Hsu C. W., et al.** (2016), "Association of low serum aluminum level with mortality in hemodialysis patients", *Ther Clin Risk Manag.* 12, pp. 1417-1424.
49. **Iimori S., et al.** (2012), "Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study", *Nephrol Dial Transplant.* 27(1), pp. 345-351.
50. **Inker L. A, et al.** (2014), "KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD", *Am J Kidney Dis.* 63(5), pp. 713-735.
51. International Society of Nephrology (2009), "KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease- mineral and bone disorders (CKD-MBD)", *Kidney International Supplements.* 76.
52. International society of nephrology (2017), "KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD)", *Kidney International Supplements.* 7, pp. 1-59.
53. **Jablonski K. L., and Chonchol M.** (2013), "Vascular calcification in end-stage renal disease", *Hemodial Int.* 17 Suppl 1, pp. S17-S21.
54. **Jaffe J. A., Liftman C., and Glickman J. D.,** (2005), "Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients", *Am J Kidney Dis.* 46(2), pp. 316-319.
55. **Jean G., Souberbielle J. C., and Chazot C.,** (2017), "Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients", *Nutrients.* 9(4).
56. **Jerry P. P., Erickson R. V.,** (1966), "Hemodialysis: A Successful Therapy for Chronic Uremia", *Annals of Internal Medicine.* 64, pp. 293-310.

57. **Jiayi Y., Minfang Z., Zhaohui N., et al** (2017), "Associations of serum fibroblast growth factor 23 with dyslipidemia and carotid atherosclerosis in chronic kidney disease stages 3-5D", *Int J Clin Exp Med.* 10. pp 13588-13597
58. **Kaehny W. D, et al.** (1977), "Aluminum transfer during hemodialysis", *Kidney Int.* 12(5), pp. 361-365.
59. **Ketteler M, et al.** (2015), "Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference", *Kidney Int.* 87(3), pp. 502-508.
60. **Khan A. M., et al.** (2012), "FGF-23 and the progression of coronary arterial calcification in patients new to dialysis", *Clin J Am Soc Nephrol.* 7(12), pp. 2017-2022.
61. **Kong X., et al.** (2012), "Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study", *BMC Nephrol.* 13(116), pp 1-7.
62. **Kraus M. A, et al.** (2015), "The prevalence of vascular calcification in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: a cross-sectional observational study", *Ther Adv Chronic Dis.* 6(3), pp. 84-96.
63. **Laradi A., Babinet F., and Cremault A.,** (2011), "Profil épidémiologique et statut phosphocalcique des patients incidents pris en dialyse entre octobre 2010 et avril 2011. Comparatif avec l'ensemble des patients incidents de l'Observatoire photographe", *Néphrologie & Thérapeutique.* 7(5).
64. **Lee Y. J, et al.** (2015), "Effects of sun exposure and dietary vitamin D intake on serum 25-hydroxyvitamin D status in hemodialysis patients", *Nutr Res Pract.* 9(2), pp. 158-164.
65. **Leena I. K., Joseph F. P., Adrienne C. L., et al** (1997), "New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study", *Atherosclerosis* 132, pp. 245-250.

66. **Levin A, et al.** (2007), "Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease", *Kidney Int.* 71(1), pp. 31-38.
67. **Levy A. R, et al.** (2020), "Symptoms of Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Prospective Cohort Study", *Am J Kidney Dis.* 75(3), pp. 373-383.
68. **Lloyd S. I., Allen C. A., William E. H., et al** (1979), "Arterial Calcification and Pathology in Uremic Patients Undergoing Dialysis", *The American Journal of Medicine.* 66, pp. 790-796.
69. **London G. M, et al.** (2008), "Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD", *J Am Soc Nephrol.* 19(9), pp. 1827-1835.
70. **Saleem N. M., Mohamad M. M., Mudasir M.,** (2017), "Prevalence of Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Disease (Stages 3–5) in Comparison with Age- and Sex-matched Controls: A Study from Kashmir Valley Tertiary Care Center", *Saudi J Kidney Dis Transpl* 28, pp. 538-544.
71. Samaké M., Kodio A., Yattara H., et al (2019), "Profil Phosphocalcique des Patients Hémodialysés Chroniques dans le Service de Néphrologie et d'Hémodialyse du CHU du Point G", *Health Sci.* 20.
72. **Manickam R., Tholappan R., Joseph C., et al** (2012), "Aluminium exposure in haemodialysis and peritoneal dialysis patients: Experience of a single centre", *Brunei Int Med J.* 8, pp. 173-178.
73. **Matias P. J, et al.** (2009), "25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients", *Nephrol Dial Transplant.* 24(2), pp. 1-8.
74. **Miller P. D** (2014), "Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management", *Bonekey Rep.* 3 (542), pp. 1-7.

75. **Moe S, et al.** (2006), "Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)", *Kidney Int.* 69(11), pp. 1945-1953.
76. **Muzasti R. A and Loesnihari R** (2019), "High Fetuin-A Level as a Protective Factor to Abdominal Aortic Calcification in Indonesian Regular Hemodialysis Patients", *Open Access Maced J Med Sci.* 7(5), pp. 721-725.
77. **Nakanishi K, et al.** (2018), "Bone density of the femoral neck in patients on maintenance dialysis", *PLoS One.* 13(5), pp. 1-9.
78. **Nakayama, M., et al.** (2013), "Fibroblast growth factor 23 is associated with carotid artery calcification in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a cross-sectional study", *BMC Nephrol.* 14(22), pp 1-9.
79. Nation Kidney Foundation (2003), "K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease", *American Journal of Kidney Diseases.* 42(4 SUPPL. 3), pp. i-S201.
80. **Naves-Diaz, M., et al.** (2011), "Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study", *Nephrol Dial Transplant.* 26(6), pp. 1938-1947.
81. Nephrology, International society of nephrology (2012), "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease", *Kidney International Supplements.* 3.
82. **Okuno S, et al.** (2009), "Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients", *Nephrol Dial Transplant.* 24(2), pp. 571-577.
83. **Orlic L, et al.** (2010), "Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: difference between genders and what to measure", *Ren Fail.* 32(3), pp. 300-308.

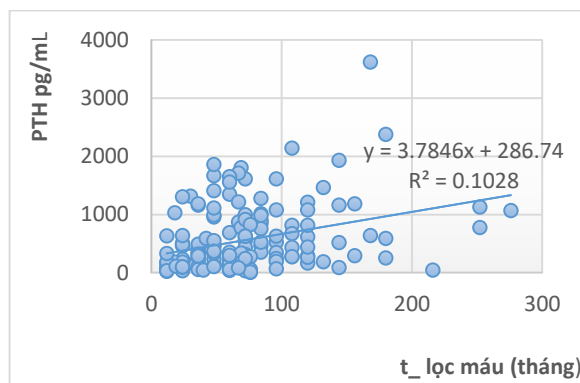
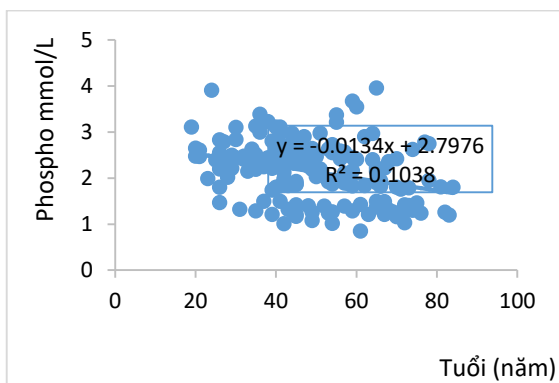
84. **Park J. I., Baek H., and Jung H. H.,** (2016), "Prevalence of Chronic Kidney Disease in Korea: the Korean National Health and Nutritional Examination Survey 2011-2013", *J Korean Med Sci.* 31(6), pp. 915-923.
85. **Paul A M., Priya V. M. MD., Darren B. PhD., et al** (2013), "Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey", *CMAJ.* 185(9), pp E417-E423.
86. **Peeters M. J, et al.** (2017), "Abdominal aortic calcification in patients with CKD", *J Nephrol.* 30(1), pp. 109-118.
87. **Peter W.F. Wilson, Leena I. Kauppila, Christopher J. O'Donnell, et al** (2001), "Abdominal Aortic Calcific Deposits Are an Important Predictor of Vascular Morbidity and Mortality", *Circulation.* 103, pp. 1529-1534.
88. **Pires A., Sobrinho L., and Ferreira H. G.,** (2017), "The Calcium/Phosphorus Homeostasis in Chronic Kidney Disease: From Clinical Epidemiology to Pathophysiology", *Acta Med Port.* 30(6), pp. 485-492.
89. **Piyawan K., Paweena S., Natavudh T., et al** (2016), "Prevalence of vitamin D deficiency in Thai patients receiving various modalities of renal replacement therapy", *Asian Biomedicine.* 10 Supplement pp. S39 - S48.
90. **Qunibi W. Y** (2004), "Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD)", *Kidney Int Suppl*(90), pp. S8-S12.
91. **Regmi P, et al.** (2014), "Product of serum calcium and phosphorus (Ca x PO₄) as predictor of cardiovascular disease risk in predialysis patients", *Clin Biochem.* 47(1-2), pp. 77-81.
92. **S H Liu, H I Chu** (1942), "Treatment of renal osteodystrophy with dihydrotachysterol (A.T.10) and iron.", *Science.* 95, pp. 388-389.
93. **Sliem H, et al.** (2011), "Relationship of associated secondary hyperparathyroidism to serum fibroblast growth factor-23 in end stage renal disease: a case-control study", *Indian J Endocrinol Metab.* 15(2), pp. 105-119.

94. **Stevens L. A, et al.** (2004), "Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes", *J Am Soc Nephrol.* 15(3), pp. 770-779.
95. **Tang Sydney C. W, et al.** (2020), "Dialysis Care and Dialysis Funding in Asia", *American Journal of Kidney Diseases.* 75(5), pp. 772-781.
96. **Teng M, et al.** (2005), "Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study", *J Am Soc Nephrol.* 16(4), pp. 1115-1125.
97. **Toussaint N. D, et al.** (2011), "Lateral lumbar X-ray assessment of abdominal aortic calcification in Australian haemodialysis patients", *Nephrology (Carlton).* 16(4), pp. 389-395.
98. **Tsai M. H, et al.** (2018), "Association of Serum Aluminum Levels with Mortality in Patients on Chronic Hemodialysis", *Sci Rep.* 8(1), pp. 1-9.
99. **Uhlig K, et al.** (2010), "KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)", *Am J Kidney Dis.* 55(5), pp. 773-799.
100. WHO (2004), WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level, Editor^Editors, Summary Meeting Report Brussels, Belgium, 5-7 May 2004.
101. WHO/IASO/IOTF (2000), "The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment", *Health Communications Australia, Melbourne 2000.*
102. **Wolf M, et al.** (2007), "Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients", *Kidney Int.* 72(8), pp. 1004-1013.
103. **Young E. W, et al.** (2005), "Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study", *Kidney Int.* 67(3), pp. 1179-1187.

104. **Andrew S. L., Lesley A. S., Christopher H. S., et al** (2009), "A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate", *Ann Intern Med.* 150, pp. 604-612.
105. **Cannata Andia J. B** (1996), "Aluminium toxicity: its relationship with bone and iron metabolism", *Nephrology Dialysis Transplantation.* 11(supp3), pp. 69–73.
106. **Chathoth S, et al.** (2015), "Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Concentration: Prediction of Mortality among Chronic Kidney Disease Patients", *Cardiorenal Med.* 6(1), pp. 73-82.
107. **Malluche H. H** (2002), "Aluminium and bone disease in chronic renal failure", *Nephrology Dialysis Transplantation.* 17(suppl 2), pp. 21-24.
108. **Mangione P. P, et al.** (2013), "Structure, folding dynamics, and amyloidogenesis of D76N beta2-microglobulin: roles of shear flow, hydrophobic surfaces, and alpha-crystallin", *J Biol Chem.* 288(43), pp. 30917-30930.
109. **Stoppini M and Bellotti V** (2015), "Systemic amyloidosis: lessons from beta2-microglobulin", *J Biol Chem.* 290(16), pp. 9951-9958.
110. **Yamada H, et al.** (2016), "The Urinary Phosphate to Serum Fibroblast Growth Factor 23 Ratio Is a Useful Marker of Atherosclerosis in Early-Stage Chronic Kidney Disease", *PLoS One.* 11(8), p. e0160782.

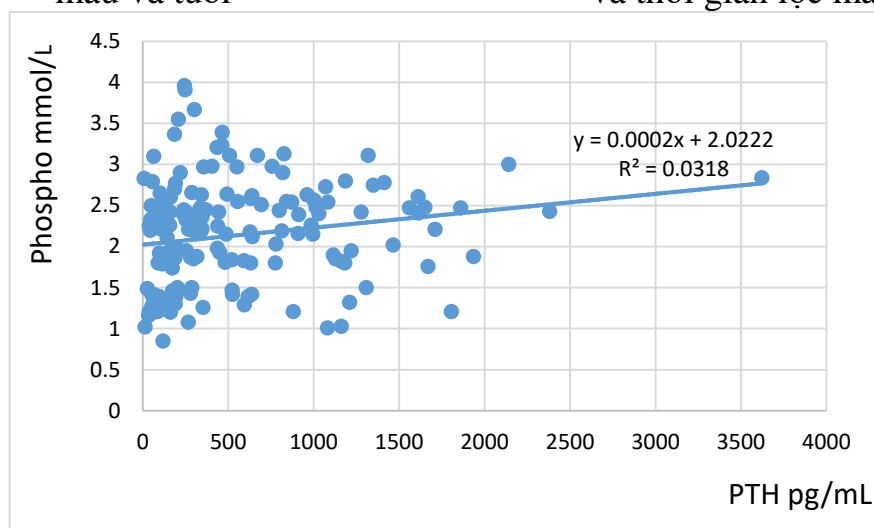
PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: BIỂU ĐỒ TƯƠNG QUAN

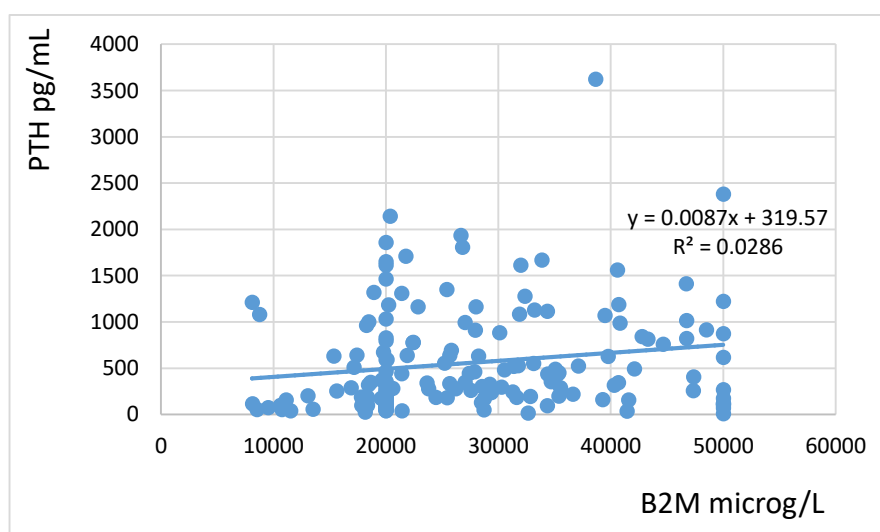


Biểu đồ 1. Tương quan giữa phospho máu và tuổi

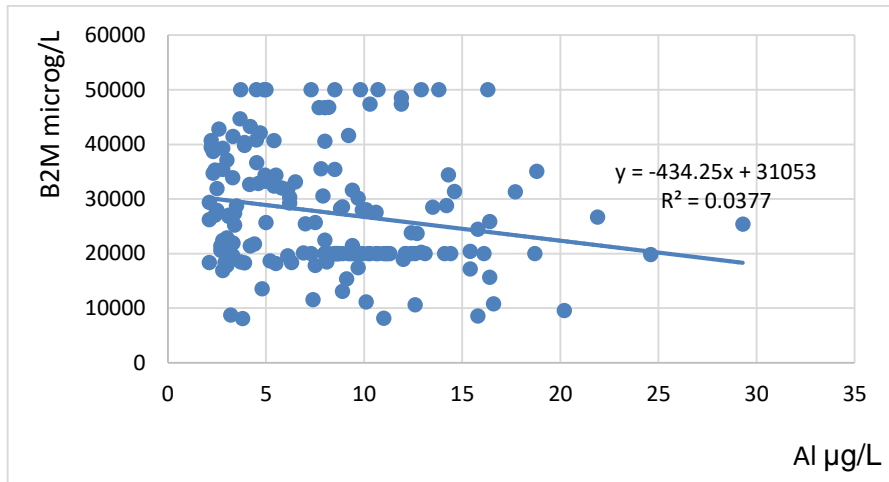
Biểu đồ 2. Tương quan giữa PTH máu và thời gian lọc máu



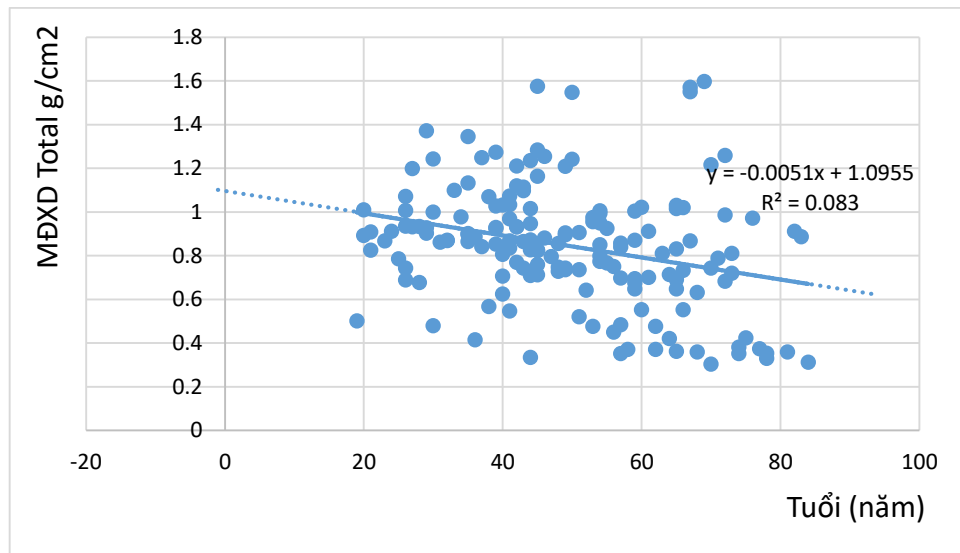
Biểu đồ 3. Tương quan giữa PTH và phospho máu



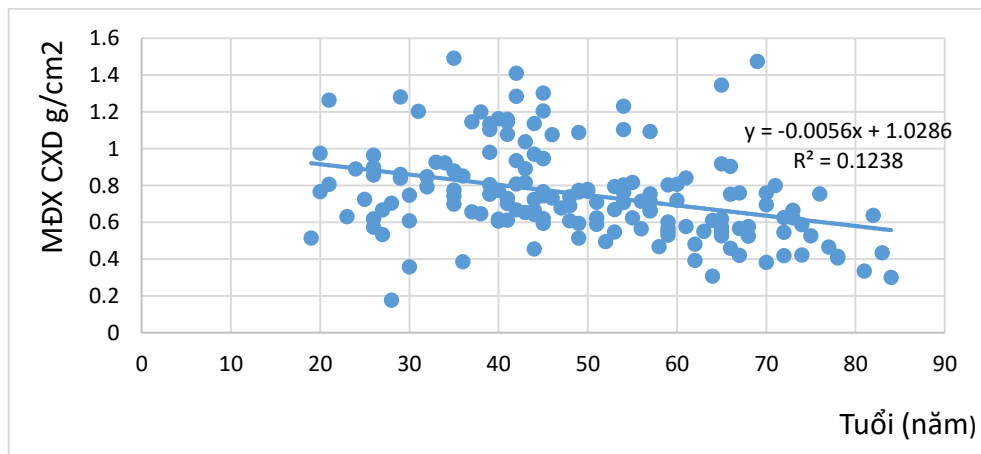
Biểu đồ 4. Tương quan giữa PTH và Beta2 microglobulin máu



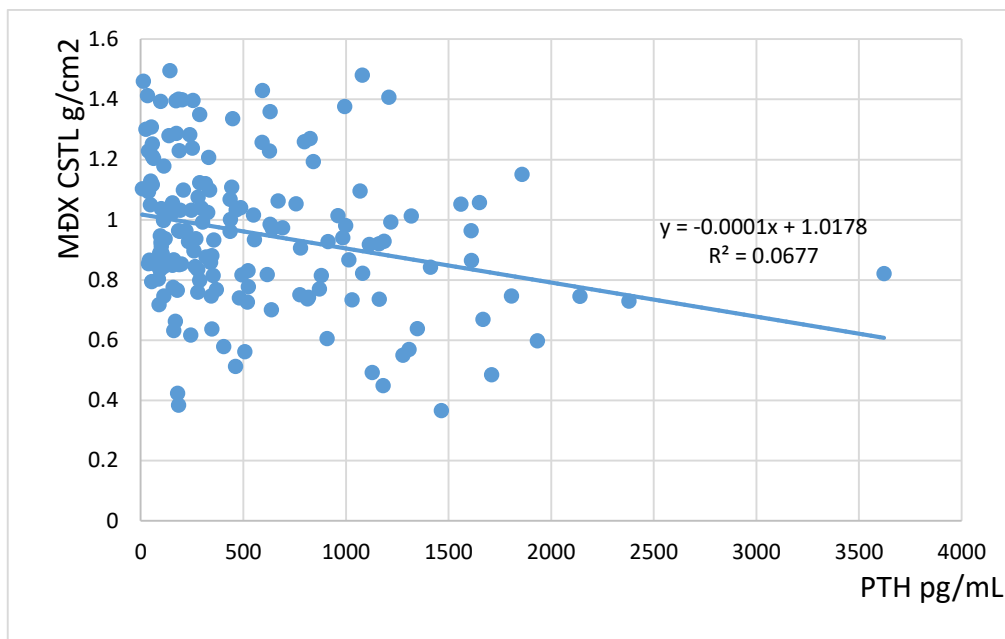
Biểu đồ 5. Tương quan giữa Beta 2microglobulin và Aluminium máu



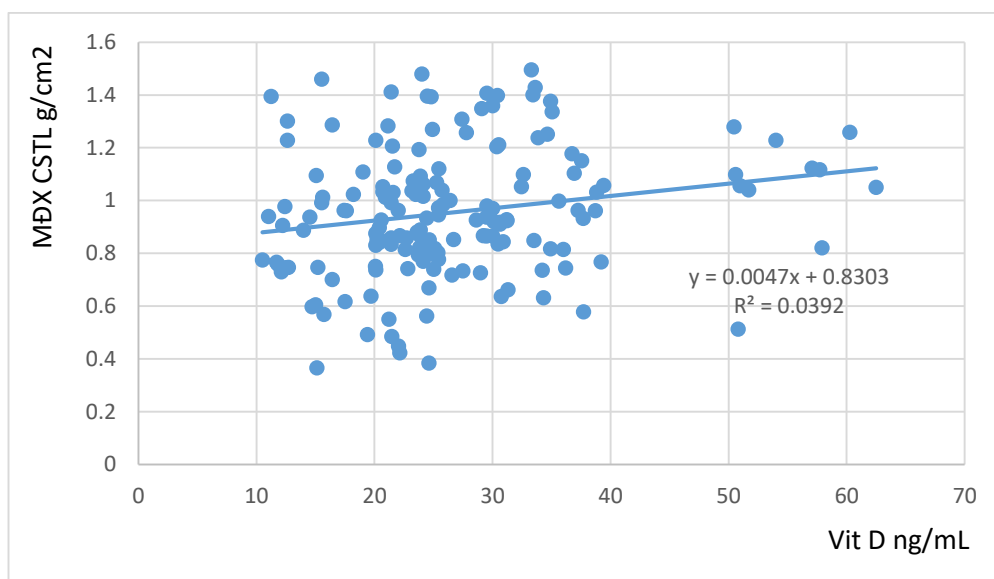
Biểu đồ 6. Tương quan giữa mật độ xương TBXD và tuổi



Biểu đồ 7. Tương quan giữa mật độ xương CXD và tuổi



Biểu đồ 8. Tương quan giữa mật độ xương CSTL và PTH máu



Biểu đồ 9. Tương quan giữa mật độ xương CSTL và vitamin D máu

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

“Nghiên cứu rối loạn xương, khoáng và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ”

Đối tượng nghiên cứu: Nhóm bệnh

Họ tên: Năm sinh:..... Nam Nữ

Địa chỉ:

Dân tộc: Quốc tịch:

Số CMND/CCCD: Ngày cấp: Nơi cấp:

Nghề nghiệp:

Số vào viện:

Địa điểm thu thập: Bệnh viện Quận 2

1. Các chỉ số nhân trắc:

Chiều cao (cm): Cân nặng (kg):

BMI:

2. Hút thuốc: Có Không

3. Uống rượu: Có Không

4. Huyết áp: Tâm thu Tâm trương

5. Thời gian lọc máu (tháng):

6. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa cơ bản:

STT	Chỉ tiêu	Kết quả	Ghi chú
1	Hồng cầu (T/L)		
2	Hb (g/L)		
3	Hct (%)		
4	Albumin (g/L)		
5	Ure (mmol/L)		
6	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)		

7. Kết quả về các khoáng xương

STT	Chỉ tiêu	Kết quả	Ghi chú
1	Canxi máu HC (mmol/l)		
2	Phospho máu (mmol/l)		
3	PTH máu (pg/ml)		
4	Beta2 Microglobulin (micro g/L)		
5	Vit D máu (ng/ml)		
6	Aluminium máu ($\mu\text{g/L}$)		

8. Kết quả về mật độ xương:

STT	Chỉ tiêu	Kết quả	Ghi chú
1	Cột sống thắt lưng		
	BMD (g/cm^2)		
	Tscore		
2	Cổ xương đùi		
	BMD (g/cm^2)		
	Tscore		
3	Toàn bộ cổ xương đùi		
	BMD (g/cm^2)		
	Tscore		

9. Kết quả về canxi hóa mạch máu.

Xquang bụng bên (Bác sĩ chuyên khoa Xquang đọc):

Vôi hóa: Có Không

Ngày tháng năm 20.....

NGHIÊN CỨU SINH

Nguyễn Thanh Minh

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

“Nghiên cứu rối loạn xương, khoáng và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ”

Đối tượng nghiên cứu: Nhóm chứng

Họ tên: Năm sinh:..... Nam Nữ

Địa chỉ:

Dân tộc: Quốc tịch:

Số CMND/CCCD: Ngày cấp: Nơi cấp:

Nghề nghiệp:

Địa điểm thu thập: Bệnh viện Quận 2

1. Các chỉ số nhân trắc:

Chiều cao (cm): Cân nặng (kg):

BMI:

2. Hút thuốc: Có Không

3. Uống rượu: Có Không

4. Huyết áp: Tâm thu Tâm trương.....

5. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa cơ bản:

STT	Chỉ tiêu	Kết quả	Ghi chú
1	Hồng cầu (T/L)		
2	Hb (g/L)		
3	Hct (%)		
4	Albumin (g/L)		
5	Ure (mmol/L)		
6	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)		

6. Kết quả về các khoáng xương

STT	Chỉ tiêu	Kết quả	Ghi chú
1	Canxi máu HC (mmol/l)		
2	Phospho máu (mmol/l)		
3	PTH máu (pg/ml)		
4	Beta2 Microglobulin (micro g/L)		
5	Vit D máu (ng/ml)		
6	Aluminium máu ($\mu\text{g/L}$)		

Ngày tháng năm 20.....

NGHIÊN CỨU SINH

Nguyễn Thanh Minh

PHỤ LỤC 3: BỆNH VIỆN QUẬN 2, MÁY LỘC THẬN VÀ BỆNH NHÂN





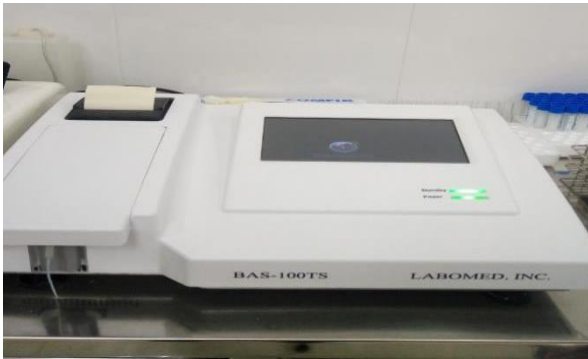
PHỤ LỤC 4: CÁC MÁY XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC, SINH HÓA



Máy Celltac Alpha MEK 6510K:
Xn công thức máu



Máy Screen Master 3000:
Xn sinh hóa chung



Máy COMFIX BAS-100TS:
Xn sinh hóa chung

**Các máy xét nghiệm huyết học,
sinh hóa**



Máy Architect Plus 16200 Abbott:
Xn Ca, Phosphorus



Máy Roche Cobas e 8100:
Xn PTH, Vit D



Máy Siemens Immulite 2000 Xpi:
Xn B2 microglobulin



Máy Agilent Technologies 7700:
Xn Nhôm



**Khoa xét nghiệm bệnh viện
Hòa Hảo**



Máy đo mật độ xương Hologic Discovery Wi



Máy chụp XQ: HF 525