

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ OSTEOPROTEGERIN HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN LỌC MÁU CHU KỲ

Võ Tam¹, Lê Việt Thắng², Nguyễn Minh Tuấn^{1,2}, Dương Toàn Trung²

(1) Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

(2) Khoa Thận Nhân tạo, Bệnh viện Chợ Rẫy

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Osteoprotegerin là một protein tham gia vào quá trình chuyển hoá xương, có vai trò điều chỉnh canxi hoá mạch máu, tuy nhiên nhiều nghiên cứu cho thấy OPG thường tăng lên ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính và liên quan đến canxi hoá mạch máu, cũng như là yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân suy thận mạn có nồng độ OPG cao. **Mục tiêu nghiên cứu:** (i) Khảo sát nồng độ Osteoprotegerin trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ. (ii) Khảo sát mối liên quan nồng độ Osteoprotegerin máu và nồng độ trung bình PTH, BUN, Creatinin máu trên bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Nồng độ osteoprotegerin huyết thanh trung bình trong mẫu nghiên cứu là $242,49 \pm 115,65$ pg/ml. Nồng độ BUN trung bình trong mẫu nghiên cứu là $58,12 \pm 16,83$ mg/dL. Nồng độ Creatinin trung bình trong mẫu nghiên cứu là $6,80 \pm 5,23$ mg/dL. Nồng độ PTH trung bình trong mẫu nghiên cứu là $148,52 \pm 198,24$ pmol/L, giá trị trung vị là $66,8$ pmol/L [9.2-1140] pmol/L. Tương quan giữa nồng độ osteoprotegerin và tuổi là tương quan thuận, mức độ trung bình ($r=0,464$, $p<0,001$). Tương quan giữa nồng độ osteoprotegerin và BUN là tương quan thuận, mức độ yếu ($r=0,028$, $p=0,137$). Tương quan giữa nồng độ osteoprotegerin và Creatinin là tương quan nghịch, mức độ yếu ($r=-0,189$, $p=0,032$). Tương quan giữa nồng độ osteoprotegerin và nồng độ PTH là tương quan thuận, mức độ yếu ($r=0,045$, $p=0,611$). **Kết luận:** Nồng độ Osteoprotegerin trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ: $242,49 \pm 115,65$ pg/ml. Nồng độ Osteoprotegerin máu tương quan nghịch với nồng độ Creatinin ($r=-0,189$, $p=0,032$), tương quan thuận với nồng độ trung bình BUN ($r=0,028$), PTH máu ($r=0,045$, $p=0,611$) trên bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ.

Từ khóa: Suy thận mạn giai đoạn cuối, lọc máu chu kỳ, osteoprotegerin, calci hóa mạch máu.

Abstract

SERUM OSTEOPROTEGERIN LEVEL IN CHRONIC HAEMODIALYSIS PATIENTS

Vo Tam¹, Le Viet Thang², Nguyen Minh Tuan^{1,2}, Duong Toan Trung²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

(2) Cho Ray Hospital

Background: Osteoprotegerin is a powerful inhibitor of osteoclast activity, and it plays an important role in bone metabolism. In hemodialysis (HD) patients, the serum OPG level had been found significantly increased and associated to vascular calcification. Elevated OPG level was noted as a mortality predictor in HD patients. **Objective:** To assess mean serum osteoprotegerin level in HD patients and to approach the probably relationship between serum osteoprotegerin level and serum PTH, Creatinin, BUN levels in HD patients. **Method:** Cross – sectional study. **Results:** Mean serum osteoprotegerin level: 242.49 ± 115.65 pg/ml. Mean serum BUN level: 58.12 ± 16.83 mg/dL. Mean serum Creatinin level: 6.80 ± 5.23 mg/dL. Mean serum PTH level: 148.52 ± 198.24 pmol/L, median at 66.8 pmol/L [9.2-1140] pmol/L High serum OPG levels were associated with older ages ($r=0.464$, $p<0.001$). High serum OPG levels were associated with high BUN ($r=0.028$, $p=0.137$) High serum OPG levels were associated with serum Creatinin levels. ($r=-0.189$, $p=0.032$). High serum OPG levels were associated with high serum PTH levels ($r=0.045$, $p=0.611$). **Conclusions:** Mean

serum osteoprotegerin level in hemodialysis patient: 242.49 ± 115.65 pg/ml. High serum OPG levels were associated with high BUN ($r=0.028$, $p=0.137$), with serum Creatinin levels. ($r=-0.189$, $p=0.032$), with high serum PTH levels ($r=0.045$, $p=0.611$).

Keywords: End stage renal disease, maintenance haemodialysis, osteoprotegerin, vascular calcification.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Biến chứng tim mạch trong đó hiện tượng xơ vữa, canxi hoá mạch máu là một trong những biến chứng nguy hiểm nhất ở bệnh nhân suy thận mạn tính đặc biệt những bệnh nhân bệnh thận mạn nhân tạo chu kỳ. Bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ càng dài, hiện tượng xơ cứng, canxi hoá mạch gây bệnh động mạch vành, phình bóc tách động mạch chủ và bệnh động mạch ngoại vi với tỷ lệ càng cao. Những rối loạn chuyển hoá canxi, phospho, hiện tượng viêm hệ thống là những yếu tố tham gia vào cơ chế bệnh sinh của xơ cứng và canxi hoá mạch máu [1].

Canxi hoá mạch máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính là một quá trình diễn biến qua trung gian tế bào liên quan đến quá trình chuyển dạng tế bào từ tế bào cơ trơn (thành phần chủ yếu thành mạch máu) thành tế bào có khả năng hình thành xương (Osteoblasts). Quá trình chuyển dạng tế bào này được sự tác động của các cytokine sinh ra trong quá trình chết theo chương trình của tế bào (apoptosis), các yếu tố nguy cơ như tăng ure, canxi, phospho, vitamin D hoạt động, homocysteine... Từ tế bào có khả năng sinh xương dưới sự ảnh hưởng của các yếu tố viêm, tăng hormone tuyến cận giáp...gây tăng canxi hoá [2],[3]. Osteoprotegerin (OPG) là một protein tham gia vào quá trình chuyển hoá xương, có vai trò điều chỉnh canxi hoá mạch máu, tuy nhiên nhiều nghiên cứu cho thấy OPG thường tăng lên ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính và liên quan đến canxi hoá mạch máu, cũng như là yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân suy thận mạn có nồng độ OPG cao [4],[5],[6].

Nitta K và cộng sự 2004 đã nghiên cứu nồng độ OPG huyết thanh ở 102 bệnh nhân STMT TNT chu kỳ. Kết quả cho thấy: tuổi TB là 60 tuổi, thời gian TNT trung bình là 8,3 năm, tỷ lệ các yếu tố nguy cơ tim mạch: THA 78%, 38% ĐTĐ, 6% rối loạn lipid máu và 25% hút thuốc lá. Nồng độ OPG trung bình là $238,4 \pm 104,3$ pg/ml [7].

Nascimento MM và cộng sự 2014 đã nghiên cứu và khẳng định tăng OPG là một yếu tố nguy cơ xơ cứng mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính giai đoạn 3-5 qua nghiên cứu 145 người trong đó có 36 bệnh nhân TNT, 55 bệnh nhân lọc màng bụng và 54 bệnh nhân bệnh thận mạn tính 3-5 chưa lọc máu [8].

Trong khi đó, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá nồng độ OPG huyết tương ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài "**Khảo sát nồng độ osteoprotegerin huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ**" nhằm mục tiêu:

- Khảo sát nồng độ Osteoprotegerin trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Khoa Thận nhân tạo, Bệnh viện Chợ Rẫy.

- Khảo sát mối liên quan nồng độ Osteoprotegerin máu và nồng độ trung bình PTH, BUN, Creatinin máu trên bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân suy thận mạn tính đang lọc máu tại Khoa Thận nhân tạo bệnh viện Chợ Rẫy, thành phố Hồ Chí Minh.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tuổi ≥ 18 tuổi.
- Bệnh nhân suy thận mạn tính do các nguyên nhân khác nhau đang điều trị bằng lọc máu chu kỳ.
- Thời gian lọc máu ≥ 3 tháng.
- Cùng một chế độ lọc máu.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Loại khỏi nhóm nghiên cứu các bệnh nhân có:
- Bệnh lý ác tính (u lympho Hodgkin, u lympho non Hodgkin, Kahler...).
 - Bệnh lý xương khớp, bệnh lý nội tiết
 - Suy giảm miễn dịch như: HIV, nhiễm các virus khác.
 - Viêm nhiễm cấp tính (viêm não cấp, nhiễm virus Influenza...).
 - Suy thận cấp, suy tim nặng.
 - Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
Cỡ mẫu thuận tiện trong nghiên cứu

2.3. Các bước tiến hành

Khám lâm sàng

- Khai thác tiền sử bản thân, thói quen sinh hoạt
- Khai thác tiền sử gia đình: bệnh lý di truyền

- Lập bệnh án theo mẫu nghiên cứu bệnh án.

Làm các xét nghiệm cận lâm sàng

Các mẫu máu nghiên cứu được lấy vào buổi sáng lúc đói, sau đó được đưa ngay tới phòng xét nghiệm trong vòng một vài phút và được bảo quản ở nhiệt độ - 30°C cho đến thời điểm định lượng.

Thực hiện tại khoa Sinh hóa và khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Chợ Rẫy.

Các thông số trong xét nghiệm máu cùng được lấy vào một thời điểm ở bệnh nhân trước khi lọc máu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Tuổi, giới

Mẫu nghiên cứu có 128 trường hợp khảo sát từ 128 bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ tại khoa Thận Nhân tạo, bệnh viện Chợ Rẫy thỏa tiêu chuẩn

tham gia nghiên cứu có một số đặc điểm sau: Độ tuổi trung bình là $50,78 \pm 16,22$ tuổi, trẻ nhất là 18 tuổi, lớn nhất là 92 tuổi, trong đó có 52 nam, chiếm 40,63% và 76 nữ, chiếm 59,37%.

3.2. Nồng độ Osteoprotegerin huyết thanh trung bình

- Nồng độ osteoprotegerin huyết thanh trung bình trong mẫu nghiên cứu là $242,49 \pm 115,65$ pg/ml.

- Nồng độ BUN trung bình trong mẫu nghiên cứu là $58,12 \pm 16,83$ mg/dL.

- Nồng độ Creatinin trung bình trong mẫu nghiên cứu là $6,80 \pm 5,23$ mg/dL.

- Nồng độ PTH trung bình trong mẫu nghiên cứu là $148,52 \pm 198,24$ pmol/L, giá trị trung vị là 66,8 pmol/L [9,2-1140] pmol/L.

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi, giới và các giá trị sinh hóa

Đặc điểm	Trung vị [Khoảng giá trị]	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Nữ (%)		59	
Tuổi (năm)		50,78	16,22
Nồng độ osteoprotegerin huyết thanh (pg/mL)		242,49	115,65
Nồng độ BUN trung bình (mg/dL)		58,12	16,83
Nồng độ Creatinin trung bình (mg/dL)		6,80	5,23
Nồng độ PTH trung bình trong mẫu nghiên cứu (pmol/L)	66.8 [9.2-1140]		

Bảng 2. Mối tương quan giữa nồng độ Osteoprotegerin và các chỉ số sinh hóa khác

Tương quan	R	p value
Giữa nồng độ OPG và tuổi	0,464	<0,001
Giữa nồng độ OPG và BUN	0,028	0,137
Giữa nồng độ OPG và Creatinin	-0,189	0,032
Giữa nồng độ OPG và PTH	0,045	0,611

4. BÀN LUẬN

Nồng độ Osteoprotegerin trung bình trong khảo sát của chúng tôi là 242,49 pg/mL. Nghiên cứu của Yilmaz và cs. [10] cho nồng độ trung bình của Osteoprotegerin là 193,6 pg/mL, của Scialla và cs. là 218 pg/mL [9], cho thấy nồng độ Osteoprotegerin có khuynh hướng tăng cao ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Khảo sát này góp phần khẳng định bệnh nhân lọc máu chu kỳ tăng nồng độ PTH, OPG huyết tương, có thể có mối liên quan với các yếu tố khác góp phần làm vôi hóa mạch máu ở bệnh nhân lọc máu. Tuy nhiên ở nghiên cứu khảo sát cắt ngang này, chúng tôi chỉ nhận thấy nồng độ OPG có liên tương quan thuận ở mức độ trung bình với tuổi của người bệnh, và có tương quan nghịch với nồng độ người bệnh ở

các mức tương quan lần lượt là $r=0,464$ ($p<0,001$) và $r=-0,189$ ($p=0,032$). Còn mối tương quan giữa OPG và BUN, PTH chưa được chứng minh qua kết quả nghiên cứu này.

Bước đầu khảo sát nồng độ một marker đánh giá nguy cơ vôi hóa mạch máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, có thể phát triển các hướng nghiên cứu khác trong tương lai.

5. KẾT LUẬN

- Nồng độ osteoprotegerin huyết thanh trung bình trong mẫu nghiên cứu là $242,49 \pm 115,65$ pg/ml.

- Khảo sát mối liên quan nồng độ Osteoprotegerin máu và nồng độ trung bình PTH, BUN, Creati-

nin máu trên bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ.

- Tương quan giữa nồng độ osteoprotegerin và tuổi là tương quan thuận, mức độ trung bình ($r=0,464$, $p<0,001$).

- Tương quan giữa nồng độ osteoprotegerin và BUN là tương quan thuận, mức độ yếu ($r=0,028$,

$p=0,137$).

- Tương quan giữa nồng độ osteoprotegerin và Creatinin là tương quan nghịch, mức độ yếu ($r=-0,189$, $p=0,032$).

- Tương quan giữa nồng độ osteoprotegerin và nồng độ PTH là tương quan thuận, mức độ yếu ($r=0,045$, $p=0,611$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hansen D, Rasmussen K, Rasmussen LM et al (2014), "The influence of vitamin D analogs on calcification modulators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and inflammatory markers in hemodialysis patients: a randomized crossover study." *BMC Nephrol*. 2014 Aug 12;15:130. doi: 10.1186/1471-2369-15-130.

2. Daugirdas JT, Ing TS, Blake PG (2007), "Handbook of dialysis", 4th edition, pp: 31, 134 – 135, 138, 171, 181 - 182.

3. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F. (2003), "Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease", *Nephrol Dial Transplant*, 18(Suppl 7), pp. 2 - 9.

4. Hojs R, Hojs-Fabian T, Pecovnik B (2004), "Atherosclerosis and risk factors in non-diabetic hemodialysis patients", *Dialysis and Transplantation*, 33(10), pp. 624 - 628.

5. Ketteler M, Westenfeld, Schlieper G, et al (2005), "Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients", *Clinical experience of Nephrology*, 9(4), p. 265 -270.

6. Klejna K, Naumnik B, Gasowska K, Myśliwiec M

(2009), "OPG/RANK/RANKL signaling system and its significance in nephrology." *Folia Histochem Cytobiol*. 47(2):199-206.

7. Nascimento MM, Hayashi SY, Riella MC, Lindholm B (2014), "Elevated levels of plasma osteoprotegerin are associated with all-cause mortality risk and atherosclerosis in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease." *Braz J Med Biol Res*. 47(11):995-1002.

8. Nitta K, Akiba T, Uchida K et al (2004), "Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients." *Nephrol Dial Transplant*. 19(7):1886-9.

9. Scialla, Julia J., et al. "Biomarkers of vascular calcification and mortality in patients with ESRD." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 9.4 (2014): 745-755.

10. Yilmaz, Mahmut Ilker, et al. "Osteoprotegerin in chronic kidney disease: associations with vascular damage and cardiovascular events." *Calcified tissue international* 99.2 (2016): 121-130.