

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ BETA-CROSSLAPS HUYẾT TƯƠNG VÀ MẬT ĐỘ XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI CHƯA LỌC MÁU CHU KÌ

Nguyễn Hoàng Thanh Vân¹, Võ Tam²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược Đại học Huế

(2) Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Loãng xương là một biến chứng của bệnh thận mạn, có thể dẫn đến hậu quả nguy hiểm là gãy xương và làm cho tình trạng bệnh càng nặng nề hơn. Để phát hiện sớm loãng xương thì cần phải đo mật độ chất khoáng của xương và định lượng các dấu ấn chu chuyển xương. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Bước đầu nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps huyết tương và mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kì” với mục tiêu: Xác định tỷ lệ loãng xương, thiếu xương, tìm mối liên quan giữa nồng độ creatinine máu với mật độ xương và beta crosslaps. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả-cắt ngang. Tiến hành đo mật độ chất khoáng của xương (BMD) bằng phương pháp DEXA cho bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị tại khoa Thận cơ xương khớp bệnh viện Trung Ương Huế từ 10.2010- 05.2011. **Kết quả:** Tỷ lệ thiếu xương và loãng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu chu kì là 47,37%. Có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ creatinine máu với mật độ xương và nồng độ beta crosslaps. **Kết luận:** Tỷ lệ thiếu xương và loãng xương ở bệnh nhân thận giai đoạn cuối cao. Có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ creatinine máu với mật độ xương và nồng độ beta-crosslaps huyết tương.

Từ khóa: Mật độ xương, bệnh thận mạn, chu chuyển xương, loãng xương, dấu ấn sinh hóa chu chuyển xương, beta-crosslaps.

Abstract

BONE MINERAL DENSITY AND CONCENTRATION OF BETA CROSSLAPS IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC RENAL DISEASE

Nguyen Hoang Thanh Van¹, Vo Tam²

(1) PhD students of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: Osteoporosis is a common complication in chronic kidney disease, with dangerous consequences such as fracture which make the disease more severe. For early detecting osteoporosis, it is important to measure bone mineral density and to assay bone turnover markers. The aims of this study were to determine the percentage of osteoporosis and osteopenia and to find an association between level

- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Hoàng Thanh Vân; Email: ngoangthanhvan@gmail.com

DOI: 10.34701/jmp.2015.1.15

- Ngày nhận bài: 23/1/2015 * Ngày đồng ý đăng: 15/2/2015 * Ngày xuất bản: 5/3/2015

of serum creatinine, level of beta-crosslaps and bone mineral density. **Methods:** A cross-sectional study. Measurement of BMD in patients with end-stage chronic renal disease in the department of nephrology and rheumatology, Hue central hospital from Oct 2010 to May 2011. **Results:** The prevalence of osteoporosis and osteopenia in end-stage chronic renal disease patients without hemodialysis is 47.37%. There is a significantly relationship between concentration of serum creatinine, serum beta crosslaps and bone mineral density. **Conclusion:** The prevalence of osteoporosis and osteopenia in patients with end-stage chronic renal disease is high. There is a significantly relationship between level of serum beta-crosslaps, serum creatinine and bone mineral density.

Keyword: bone mineral density, chronic kidney disease, bone turnover, osteoporosis, bone marker, beta-crosslaps.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là một căn bệnh âm thầm nhưng có thể gây hậu quả nghiêm trọng như gãy xương. Loãng xương có thể tiên phát như ở người lớn tuổi, cũng có thể là thứ phát do một số bệnh lý như bệnh thận mạn, đái tháo đường... Bệnh thận mạn làm giảm tổng hợp calcitriol và gia tăng nồng độ PO_4^{3-} máu dẫn đến giảm nồng độ calci máu, tăng PTH thứ phát và hậu quả là giảm mật độ chất khoáng của xương, đó là nguyên nhân chủ yếu gây loãng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Theo nhiều nghiên cứu, bệnh thận mạn càng nặng và quá trình điều trị bằng lọc máu chu kỳ sẽ là cho tình trạng loãng xương càng xảy ra nhanh hơn. Loãng xương và gãy xương do loãng xương làm cho tình trạng của bệnh nhân bệnh thận mạn càng trầm trọng hơn. Loãng xương và các dấu ấn chuyển hóa xương là 2 vấn đề song hành. Muốn chẩn đoán loãng xương chúng ta phải tiến hành đo mật độ xương, tuy nhiên để đánh giá tỉ lệ mất xương và theo dõi điều trị chúng ta phải làm các dấu ấn chuyển hóa xương, đôi lúc các dấu ấn này được làm độc lập với việc đo mật độ xương. Để phát hiện tình trạng loãng xương trên những bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Bước đầu nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps huyết tương và mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu tại Bệnh viện trung ương Huế” nhằm mục tiêu:

1. Xác định tỉ lệ thiếu xương, loãng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu
2. Tìm mối tương quan giữa mật độ xương và nồng độ beta-crosslaps huyết tương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kỳ.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kỳ do viêm cầu thận mạn hoặc viêm thận bể thận mạn điều trị tại khoa nội Thận- Cơ xương khớp bệnh viện trung ương Huế từ 10.2010 - 05.2011.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân bệnh thận mạn có lọc máu chu kỳ, bệnh nhân bệnh thận mạn thứ phát do các bệnh lý khác: đái tháo đường, tim mạch, bệnh lý gan mạn tính..., bệnh nhân có các bệnh lý mạn tính ảnh hưởng đến chất lượng xương (đái tháo đường, bệnh xương khớp mạn tính...) hoặc đang dùng các thuốc có ảnh hưởng đến chất lượng xương, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn dựa vào lâm sàng, cận lâm sàng và tính mức lọc cầu thận tính theo công thức CKD-EPI, tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn bệnh thận theo Hội thận học Hoa Kỳ 2012.

- Đo mật độ xương tại hai vị trí là cổ xương đùi và cột sống thắt lưng bằng phương pháp hấp phụ năng lượng tia X kép (DEXA) của máy OSTEOSCORE.

Chẩn đoán loãng xương dựa theo tiêu chuẩn của WHO với phần mềm dành cho người châu Á dựng sẵn của nhà sản xuất.

- Xác định tỷ lệ thiếu xương, loãng xương. So sánh mật độ xương giữa 2 nhóm có lọc máu chu kỳ và không lọc máu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu theo giới tính

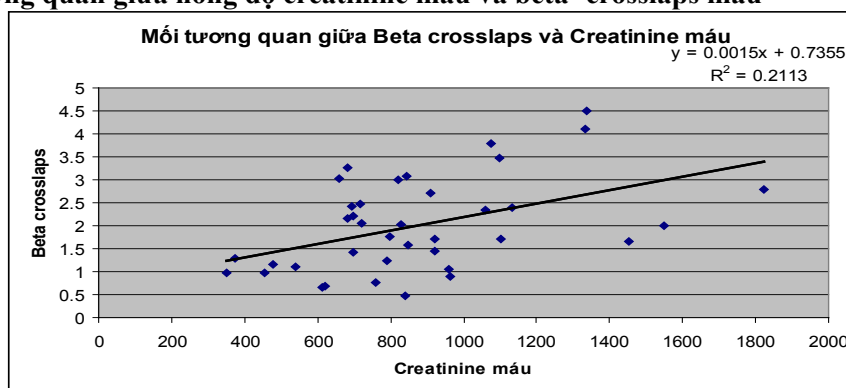
Đặc điểm chung	Nam (n= 24)	Nữ (n = 14)	P
Tuổi (năm)	48,58 ± 18,38	58,29 ± 11,34	<0,001
BMI (kg/cm ²)	20,26 ± 2,17	19,71 ± 1,91	0,26
Thời gian phát hiện bệnh (tháng)	2,38 ± 4,31	1,5 ± 3,56	0,2
Nồng độ Hb (g/dl)	7,59 ± 1,3	7,76 ± 1,61	0,67
Nồng độ Beta- crosslaps (nmol/L)	2,08 ± 1,11	1,88 ± 0,82	0,5
Nồng độ Creatinine máu (μmol/l)	972,04 ± 328,28	729,29 ± 185,97	<0,001
Nồng độ Protein máu (g/l)	67,54 ± 11,25	69,07 ± 8,08	0,16

3.2. Mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu

Bảng 3.2. Phân bố tình trạng thiếu xương và loãng xương theo giới

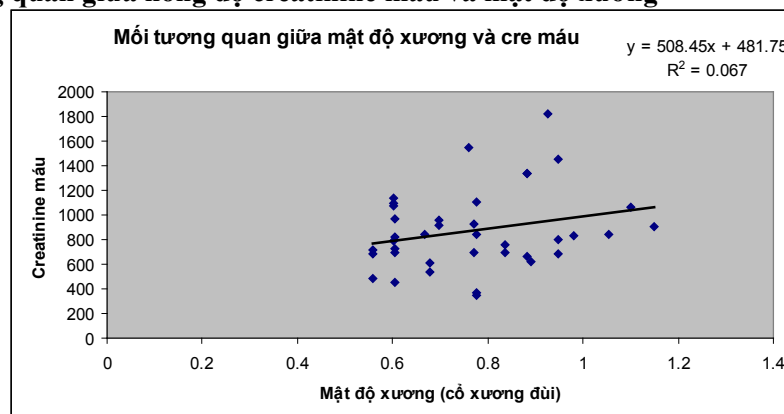
	Nam	Nữ	Tổng
Bình thường	14	06	20
Thiếu xương	08	03	11
Loãng xương	02	05	07
Tổng	24	14	38

3.3. Mối tương quan giữa nồng độ creatinine máu và beta- crosslaps máu



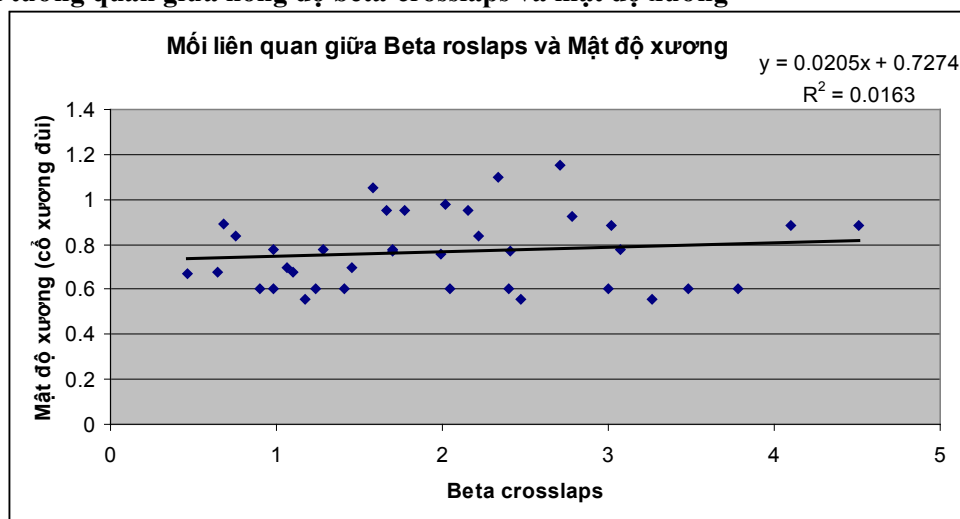
Biểu đồ 3.1. Mối tương quan giữa nồng độ creatinine máu và beta- crosslaps

3.4. Mối tương quan giữa nồng độ creatinine máu và mật độ xương



Biểu đồ 3.2. Mối tương quan giữa mật độ xương và creatinine máu

3.5. Mối tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps và mật độ xương



Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa mật độ xương và beta-crosslaps máu

Chúng tôi tiến hành khảo sát mối liên quan giữa nồng độ creatinine máu và beta- crosslaps máu cũng như giữa mật độ xương và creatinine máu nhận thấy có mối tương quan tỉ lệ thuận. Điều này hoàn toàn phù hợp với y văn cũng như các nghiên cứu trên thế giới như Per Magnusson và cộng sự (2001).

Trong khi đó mật độ xương và beta-crosslaps máu không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể do nhiều nguyên nhân: mật độ xương của bệnh nhân bệnh thận mạn có nhiều yếu tố ảnh hưởng (tuổi, giới, thời gian mắc bệnh lý thận mạn, cường cận giáp thứ phát...). Mật độ xương thay đổi cần có thời gian. Trong khi đó, beta-crosslaps là một sản phẩm của quá trình phân hủy của collagen type 1, phản ánh sự hủy xương nên nó thay đổi nhanh chóng. Beta- crosslaps được lưu hành trong máu và bài tiết qua hệ thống thận- tiết niệu. Beta- crosslaps bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau như tiền sử chấn thương cũng như mức độ chấn thương, các bệnh lý của xương (đặc biệt trong trường hợp có tiêu xương), chức năng thận... Chính vì vậy mà hiện nay IOF đang đề nghị sử dụng các dấu ấn hủy xương để theo dõi sự đáp ứng của điều trị loãng xương.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Độ tuổi cao nhất phát hiện bệnh thận mạn giai đoạn cuối là 92 tuổi, thấp nhất là 22 tuổi. Ở đây chúng tôi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

giữa 2 nhóm nam và nữ. Đa số bệnh nhân đều có BMI bình thường và gây độ I. Điều này cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết quả mật độ xương toàn thân.

100% bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối có thiếu máu mức độ vừa và nặng. Thiếu máu ở bệnh nhân mạn có thể do nhu mô thận bị xơ hóa dẫn đến giảm tiết erythropoietin- một hormone do tổ chức cạnh cầu thận tiết tăng chuyển hồng cầu non thành hồng cầu trưởng thành, do tan máu và/ hoặc xuất huyết do hội chứng tăng ure máu, do đời sống hồng cầu giảm, do bệnh thận mạn ức chế tủy sản xuất hồng cầu, do thiếu nguyên liệu tạo máu: axit folic, vitamin B, protid, sắt... Người ta nhận thấy nếu $Hb < 8 \text{ g/dl}$ thì nguy cơ tử vong ở bệnh nhân thận mạn rất cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ beta-crosslaps huyết tương tăng có thể do: Ở bệnh nhân bệnh thận mạn, tình trạng giảm số lượng nephron sẽ dẫn đến giảm chức năng nội tiết và bài tiết của thận. Chức năng nội tiết giảm với sự giảm tiết 1,25-dihydroxy-cholecalciferol (vitamin D), làm giảm hấp thu canxi ở ruột. Chức năng bài tiết giảm, gây ứ các chất chuyển hóa gây độc, toan chuyển hóa và tăng ứ đọng phospho máu. Điều này sẽ gây suy dinh dưỡng, giảm đáp ứng của xương đối với vitamin D, hủy chất đệm của xương, hạ canxi máu và tăng chỉ số $Ca \times P$. Hậu quả cuối cùng sẽ kích thích tế bào tuyến cận giáp tăng tiết PTH thứ phát. Tăng sản tuyến cận giáp là một biểu hiện chính của cường tuyến cận giáp thứ phát do thận, và một

yếu tố quan trọng phản ánh độ nặng cũng như sự tiến triển của bệnh. Quá trình tăng sản PTH kéo dài, không kiểm soát sẽ dẫn đến tăng canxi huyết thanh, rối loạn chu chuyển xương với tăng quá trình hủy xương và viêm xương nang xơ. Sự mất cân bằng chu chuyển xương kéo dài với tình trạng tăng hủy xương và quá trình tạo xương, sẽ dẫn đến tăng các sản phẩm của quá trình này, trong đó có β -CTx.

4.2. Mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu

Ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối tỷ lệ loãng xương 18.42%, thiếu xương 28.95% so với 52.63% bình thường. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả Trần Bùi Hoài Vọng và Nguyễn Đình Tuấn khi nghiên cứu nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu. Tuy nhiên theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Vĩnh Hưng thì tỉ lệ bệnh nhân loãng xương tăng cao ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có lọc máu chu kì, chiếm 44.9%.

Tỷ lệ loãng xương, thiếu xương ở nam là 41.6% và nữ là 57.14%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0.2$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả khác.

4.3. Mối tương quan giữa nồng độ creatinine máu, beta-crosslaps huyết tương và mật độ xương

Chúng tôi tiến hành khảo sát mối liên quan giữa nồng độ creatinine máu và beta- crosslaps máu cũng như giữa mật độ xương và creatinine máu nhận thấy có mối tương quan tỉ lệ thuận. Điều này hoàn toàn phù hợp với y văn cũng như các nghiên cứu trên thế giới như Per Magnusson và cộng sự (2001). Mối tương quan giữa mức lọc cầu thận hoặc nồng độ creatinine máu với các dấu ấn chu chuyển xương cũng khác nhau tùy nghiên cứu. Một số nghiên cứu trên thế giới thấy β -CTx là một dấu ấn có tương quan chặt chẽ với creatinine máu như Alvarez ($r=0,546$ và $p<0,001$). Nhưng

tác giả Ghosh khi nghiên cứu 155 bệnh nhân (114 nam và 36 nữ) bệnh thận mạn đang điều trị bảo tồn lại chưa nhận thấy mối tương quan nào giữa các dấu ấn sinh học với mức lọc cầu thận ở nhóm bệnh nhân này.

Trong khi đó mật độ xương và beta-crosslaps máu không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể do nhiều nguyên nhân: mật độ xương của bệnh nhân bệnh thận mạn có nhiều yếu tố ảnh hưởng (tuổi, giới, thời gian mắc bệnh lý thận mạn, cường cận giáp thứ phát...). Mật độ xương thay đổi cần có thời gian. Trong khi đó, beta-crosslaps là một sản phẩm của quá trình phân hủy của collagen type 1, phản ánh sự hủy xương nên nó thay đổi nhanh chóng. Beta- crosslaps được lưu hành trong máu và bài tiết qua hệ thống thận- tiết niệu. Beta- crosslaps bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau như tiền sử chấn thương cũng như mức độ chấn thương, các bệnh lý của xương (đặc biệt trong trường hợp có tiêu xương), chức năng thận... Chính vì vậy mà hiện nay IOF đang đề nghị sử dụng các dấu ấn hủy xương để theo dõi sự đáp ứng của điều trị loãng xương.

Từ các phân tích trên, chúng tôi nhận thấy các kết quả nghiên cứu vẫn còn đang được tranh luận, cần có một nghiên cứu phân tích với cỡ mẫu lớn hơn và nhiều giai đoạn của bệnh thận mạn để có một nhận xét toàn diện. Nhưng đây cũng là một ghi nhận bước đầu của chúng tôi về các vấn đề về rối loạn xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu mật độ xương của 38 bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kỳ tại bệnh viện Huế, chúng tôi có kết luận sau:

1. Ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu tỷ lệ loãng xương 18.42%, thiếu xương 28.95% so với 52.63% bình thường.
2. Có mối tương quan tỉ lệ thuận giữa nồng độ creatinine máu với mật độ xương và nồng độ beta-crosslaps huyết tương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Vĩnh Hưng (2009), "Nghiên cứu bệnh lý xương ở bệnh nhân suy thận lọc máu bằng phương pháp chạy thận nhân tạo chu kì", *Y học thực hành* 12.2009.
2. Võ Tam và Nguyễn Văn Tuấn (2012), "Loạn dưỡng xương do thận," *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 3(16), tr. 58-61
3. Trần Đức Thọ (2004), "Loãng xương ở người cao

- tuổi”, *Bách khoa thư bệnh học*, tập 4, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 168-172.
4. Nguyễn Thị Kim Thủy (2008), “Tìm hiểu tình trạng loãng xương ở bệnh nhân nữ suy thận mạn tính bằng phương pháp DEXA”, *tạp chí Y học lâm sàng*, 6.2008.
 5. Nguyễn Văn Tuấn, Nguyễn Đình Nguyên (2007), *Loãng xương*, Nhà xuất bản Y học, Tp. Hồ Chí Minh, tr. 1-201.
 6. Nguyễn Đình Tuấn (2009), *Nghiên cứu mật độ xương ở bệnh nhân giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ bằng phương pháp DXA*, Luận văn cao học, đại học Y Dược Huế, 2009.
 7. Trần Bùi Hoài Vọng (2010), *Nghiên cứu mật độ xương ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối ở bệnh viện Trung ương Huế*, Tạp chí Y học Thực hành 2010.
 8. Alvarez L., J.-V. Torregrosa, P. Peris et al., (2004), “Effect of hemodialysis and renal failure on serum biochemical markers of bone turnover,” *Journal of Bone Mineral Metabolism*, vol. 22, pp. 254-259.
 9. Ghosh B., T. Brojen, S. Banerjee et al., (2012), “The high prevalence of chronic kidney disease-mineral bone disorders: A hospital- based cross-sectional study,” *Indian journal of nephrology*, vol. 22, no. 4, pp. 285-291.
 10. International society of nephrology (2013), “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease,” *Kidney International Supplements*, vol. 3.
 11. Per Magusson et al (2001), Effect of chronic renal failure on bone turnover and bone alkaline phosphatase, *Kidney International*, vol 60, pp.257-265.
 11. Senji Okumo et al (2005), “Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients”, *International Osteoporosis*, pp.501-509.