

# BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ BETA- CROSSLAPS Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI

Nguyễn Hoàng Thanh Vân<sup>1</sup>, Võ Tam<sup>1</sup>, Phạm Như Thế<sup>2</sup>

(1) Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bệnh viện Trung ương Huế

## Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Suy thận mạn là bệnh lý rối loạn chuyển hóa mạn tính, ảnh hưởng đến nhiều cơ quan, trong đó đáng lưu ý là hệ xương. Quá trình chuyển hóa xương bị được phản ánh gián tiếp thông qua 1 số marker chu chuyển xương. Beta- crosslaps (C- telopeptide of collagen cross links,  $\beta$ - CTx) là sản phẩm của sự thoái hóa collagen loại 1. Collagen loại 1 là một chất sợi có trong các khoang vi thể nằm bên trong vi cấu trúc của xương. **Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu nồng độ Beta- crosslaps huyết thanh ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kỳ và đang lọc máu chu kỳ. **Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ Beta-crosslaps với một số yếu tố: Độ tuổi, Canxi huyết thanh và thời gian lọc máu ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối.** **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 12 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kỳ và 10 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ. **Kết luận:** 1. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Beta- crosslaps giữa nhóm chứng và nhóm bệnh ( $p < 0,001$ ). 2. Chưa thấy mối liên quan giữa nồng độ Beta- crosslaps và creatinine máu trong nhóm bệnh nhân suy thận mạn chưa lọc máu chu kỳ.

**Từ khóa:** Nồng độ, Beta- crosslaps, suy thận mạn.

## Abstract

### PRELIMINARY STUDY OF THE SERUM BETA-CROSSLAP CONCENTRATION (BC) IN THE CHRONIC RENAL FUNCTION FAILURE (CRFF) PATIENTS IN HUE CENTRAL HOSPITAL

Nguyen Hoang Thanh Van<sup>1</sup>, Vo Tam<sup>1</sup>, Pham Nhu The<sup>2</sup>

(1) Hue University of Medicine & Pharmacy

(2) Hue Central Hospital

**Background:** Chronic kidney disease is a chronic metabolic disorder that affects many organs of the body, especially the skeletal system. Bone turnover markers (such as Beta- crosslaps) are useful in bone remodeling assessment. **Study objectives:** 1. evaluate the concentration of serum betacrosslaps in patients with chronic renal disease. 2. explore the relationship between the serum betacrosslaps concentration and ages, serum calci concentration and dialysis duration in two groups (patients who have not received periodic blood filtration and those that have been receiving periodic blood filtration). **Materials and Methods:** Monitoring the serum Beta-crosslap concentration (BC) of 22 chronic renal function failure (CRFF) patients at Hue Central Hospital. **Results:** 1. BC increased in both groups and the patients with blood filtration experienced the greater increase of BC ( $p < 0,001$ ). 2. There is no evidence of the relationship between BC and blood ceatinine concentration in CRFF patients with blood filtration. **Conclusions:** The concentration of Beta-crosslaps increases in patients with chronic kidney failure.

**Key words:** Beta- crosslaps, chronic kidney.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xương là một dạng mô đặc biệt, được đào thải và thay thế bằng xương mới liên tục suốt đời, dưới sự tác động của quá trình tạo xương và hủy xương. Bình thường hai quá trình này cân

bằng dưới sự kiểm soát của các hormon (PTH, Corticoid...) và các yếu tố trung gian (Cytokines, Interleukin...). Sự mất cân bằng của hệ thống này sẽ làm khối lượng chất khoáng trong xương cũng như cấu trúc xương bị thay đổi, với hậu

- Nguyễn Hoàng Thanh Vân, email: nghoangthanhvann@yahoo.com

- Ngày nhận bài: 3/4/2013 \* Ngày đồng ý đăng: 8/5/2013 \* Ngày xuất bản: 17/5/2013

quả là bệnh loãng xương và gãy xương do loãng xương [3].

Quá trình chu chuyển xương có thể được đánh giá thông qua một số marker hủy xương hoặc tạo xương. Vì vậy, các marker này gián tiếp giúp chúng ta đánh giá chất lượng xương. Beta-Crosslaps- sản phẩm của sự phân hủy C- terminal telopeptide collagen- là một trong những marker của quá trình hủy xương [5],[6].

Suy thận mạn giai đoạn cuối là bệnh lý có liên quan đến rối loạn chuyển hóa xương, nhất là tăng hủy xương. Beta- crosslaps (C- telopeptide of collagen cross links,  $\beta$ - CTx) là sản phẩm của sự thoái hóa collagen loại 1- đóng vai trò trong cải thiện tính cơ học của xương giòn, làm tăng tính mềm dẻo và đàn hồi của xương giòn. Beta-crosslaps lưu hành trong máu và bài tiết qua hệ thống thận- tiết niệu. Do đó, chúng ta có thể đo lường marker này trong máu hoặc trong nước tiểu. Cũng như nhiều marker chuyển hóa khác, 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...[10].

Hiện nay ở nước ta, bệnh loãng xương nói chung và các marker sinh hóa xương nói riêng chưa được quan tâm nhiều. Theo nhiều nghiên cứu thì loãng xương và gãy xương do các bệnh lý khác nhau có tỉ lệ lưu hành cao ở châu Á.

2004, Lusía Alvarez và cs nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps trên 14 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối có lọc máu chu kỳ và 20 bệnh nhân khỏe mạnh cho thấy bệnh lý suy thận mạn giai đoạn cuối có liên quan đến sự gia tăng nồng độ beta-crosslaps ( $p < 0,001$ ) [7].

2005, Senji Okuno và cộng sự đã nghiên cứu tỉ lệ mất xương ở 160 bệnh nhân nam STM đang lọc máu chu kỳ bằng cách đo nồng độ một số marker chuyển hóa xương như  $\beta$ - CTx, Alkaline phosphatase, Osteocalcin, PTH kết hợp đo mật độ xương bằng phương pháp DEXA 2 lần. Nghiên cứu tiên hành trong 2 năm. Kết quả cho thấy nồng độ  $\beta$ - CTx huyết thanh có tương quan thuận với tỉ lệ mất xương nhanh, nồng độ  $\beta$ - CTx trung bình ở bệnh nhân STM đang lọc máu chu kỳ là 1,61ng/ml (cao gấp 4,4 lần so với nhóm chứng), tỉ lệ bệnh nhân STM có  $\beta$ - CTx tăng cao chiếm 73,8% [10].

Do những vấn đề được đề cập trên, chúng tôi

tiên hành đề tài: “**Nghiên cứu nồng độ Beta-Crosslaps ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối**” nhằm mục tiêu:

1. *Nghiên cứu nồng độ Beta- crosslaps huyết thanh ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kỳ và đang lọc máu chu kỳ.*

2. *Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ Beta-crosslaps với một số yếu tố: Độ tuổi, Canxi huyết thanh và thời gian lọc máu ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối.*

## 2. CÁC MARKER SINH HÓA VỀ CHU CHUYỂN XƯƠNG

Quá trình chuyển hóa xương sẽ gồm 2 quá trình song song và liên tục suốt đời: tạo xương và hủy xương. Các quá trình này sẽ tạo ra một số sản phẩm có thể đo lường được qua phân tích máu hay nước tiểu bằng một số marker.

**2.1. Các marker tạo xương:** Phosphatase kiềm, Osteocalcin, Carboxy-terminal propeptide of type I collagen (PICP), Amino- terminal propeptide of type I collagen (PINP)...

**2.2. Các marker hủy xương:** Hydroxyprolin, Hydroxylysin- Glycosid, N- telopeptide of collagen cross links (NTx), C- telopeptide of collagen cross links ( Beta- crosslaps,  $\beta$ -CTx).

### 2.3. Beta – crosslaps

Beta- crosslaps (C- telopeptide of collagen cross links,  $\beta$ - CTx) là sản phẩm của sự thoái hóa collagen loại 1. Collagen loại 1 là một chất sợi có trong các khoang vi thể nằm bên trong vi cấu trúc của xương; đóng vai trò trong cải thiện tính cơ học của xương giòn, làm tăng tính mềm dẻo và đàn hồi của xương giòn.

Beta- crosslaps được lưu hành trong máu và bài tiết qua hệ thống thận- tiết niệu. Do đó, chúng ta có thể đo lường marker này trong máu hoặc trong nước tiểu. Cũng như nhiều marker chuyển hóa khác, 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...[2],[6],[10].

## 3. SUY THẬN MẠN

Suy thận mạn là tình trạng suy giảm chức năng thận một cách thường xuyên, liên tục chậm (nhiều tháng hay nhiều năm) và không hồi phục. Suy thận

mạn là hậu quả của nhiều bệnh thận mạn tính gây giảm sút từ từ số lượng nephron chức năng làm giảm dần mức lọc cầu thận.

### **3.1. Chẩn đoán suy thận mạn**

#### **3.1.1. Lâm sàng**

- Phù: từ mức độ nhẹ đến nặng  
- Thiếu máu mạn, mức độ nặng dần nếu không được điều trị

- Tăng huyết áp: chiếm khoảng 80%
- Suy tim
- Rối loạn tiêu hóa
- Xuất huyết: có thể ngoài da, chân răng hoặc nội tạng

- Viêm màng ngoài tim

- Ngứa
- Chuột rút
- Hôn mê

#### **3.1.2. Cận lâm sàng**

Có nhiều xét nghiệm giúp chẩn đoán xác định STM cũng như giai đoạn STM, nhưng chủ yếu vẫn dựa vào Créatinin máu và Hệ số thanh thải Créatinin.

### **3.2. Các biến chứng của suy thận mạn**

Ngày nay, với sự phát triển y học hiện đại, nhiều phương pháp điều trị tiên tiến được áp dụng, góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Nhiều bệnh nhân suy thận mạn các giai đoạn được điều trị bằng nhiều phương pháp khác nhau: nội khoa, lọc máu chu kỳ, lọc màng bụng, ghép thận.... Điều này cải thiện đáng kể chức năng thận. Tuy nhiên, phần lớn phương pháp trên chỉ chú trọng đến chức năng bài tiết của thận, còn một chức năng quan trọng khác ít được quan tâm: chức năng nội tiết. Chính vì vậy, phần lớn các biến chứng của bệnh nhân suy thận mạn liên quan đến chức năng nội tiết của thận.

- Thiếu máu mạn
- Đau cơ xương khớp, loãng xương, gãy xương bệnh lý
- Bệnh lý thần kinh ngoại vi
- Sa sút trí tuệ
- Tràn dịch đa màng
- Biến chứng về tim mạch: Nhồi máu cơ tim, Bệnh mạch vành, Tăng huyết áp, Viêm tim, Đột quy...
- Rối loạn Canxi- Phospho, điện giải
- Nhiễm trùng cơ hội
- Suy dinh dưỡng [1],[4],[9]

## **4. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **4.1. Đối tượng nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện trên các bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối chưa hoặc đang lọc máu chu kỳ tại khoa Nội Thận- CXK Bệnh viện Trung Ương Huế

#### **Tiêu chuẩn chọn bệnh:**

##### **\* Nhóm chứng:**

- Không mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến chu chuyển xương
- Không sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chu chuyển xương
- Không hút thuốc lá, không nghiện bia rượu

##### **\* Nhóm bệnh:**

- **Bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kỳ**

- + Có chức năng thận giảm với HSTT < 15 ml/phút
- + Không sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chu chuyển xương

- **Bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ**

- + Được chẩn đoán suy thận mạn đang lọc máu chu kỳ
- + Chưa từng ghép thận
- + Không sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chu chuyển xương

### **4.2. Phương pháp nghiên cứu**

- *Thiết kế nghiên cứu:* phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### *Phương pháp thu thập số liệu*

- + Hỏi và ghi nhận các dữ liệu về hành chính, tiền sử, các triệu chứng lâm sàng
- + Tiến hành làm một số xét nghiệm chẩn đoán
- + Tiến hành làm một số xét nghiệm nghiên cứu

### **4.3. Một số tiêu chuẩn nghiên cứu**

#### **4.3.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận mạn**

- Tiền sử bệnh thận
- Thiếu máu với hồng cầu bình thường không biến dạng, thiếu máu đẳng sắc.
- Hạ canxi máu.
- Kích thước thận giảm: chiều cao < 9 cm trên siêu âm, hoặc < 3 đốt sống trên phim thận không chuẩn bị.

- Tăng urê, créatinine máu

- Mức lọc cầu thận giảm < 60 ml/phút.

Trong đó chẩn đoán xác định chủ yếu vẫn dựa vào Créatinine máu và mức lọc cầu thận [1].

**4.3.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán nguyên nhân suy thận mạn**

Để số liệu nghiên cứu được thuần nhất, chúng tôi chỉ chọn nhóm bệnh là những bệnh nhân STM do bệnh lý viêm cầu thận mạn hoặc viêm thận bể thận mạn.

**4.3.2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán STM do viêm cầu thận mạn**

- Các tiêu chuẩn chẩn đoán xác định STM
- Tiền sử có bệnh lý cầu thận: viêm cầu thận cấp, hội chứng thận hư...
- Phù
- Protein niệu > 1g/24h
- Tăng huyết áp
- Hồng cầu niệu, trụ hồng cầu [1],[4].

**4.3.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán STM do viêm thận bể thận mạn**

- Tiền sử nhiễm trùng đường tiết niệu tái phát nhiều lần, sỏi hệ tiết niệu, u hoặc dị dạng hệ tiết niệu.

- Bạch cầu niệu (+)
- Nitrit niệu (+)
- Vi khuẩn niệu (+)
- Protein niệu < 1g/24h [1],[4].

**4.3.2.3. Phân độ giai đoạn suy thận mạn theo Hội thận học Hoa Kỳ**

**Bảng 1.2.** Phân độ suy thận mạn theo Hội Thận học Hoa Kỳ [11]

Giai đoạn theo MLCT	Mô tả	Giá trị (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )
1	Tăng và tối ưu	>90
2	Nhẹ	60 – 89
3a	Nhẹ - Vừa	45 – 59
3b	Vừa – Nặng	30 – 44
4	Nặng	15 – 29
5	Suy thận	<15

**Tính mức lọc cầu thận theo CKD-EPI [11]**

Chủng tộc và giới	Nồng độ creatinin huyết thanh (mg/dl)	Công thức
Nữ da đen	≤ 0,7	$GFR = 166 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{age}$
	>0,7	$GFR = 166 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{age}$
Nam da đen	≤ 0,9	$GFR = 163 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{age}$
	>0,9	$GFR = 163 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{age}$
Nữ da trắng và chủng tộc khác	≤ 0,7	$GFR = 144 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{age}$
	>0,7	$GFR = 144 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{age}$
Nam da trắng và chủng tộc khác	≤ 0,9	$GFR = 141 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{age}$
	>0,9	$GFR = 141 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{age}$

**4.3.3. Định lượng Beta- Crosslaps huyết thanh**

- Mẫu máu: mẫu máu trong tĩnh mạch của những bệnh nhân nhịn đói buổi sáng.
- Phân tích bằng máy phân tích Elecsys tự động
- Giới hạn máy đo được: 0,01- 6,0 ng/ml
- Đánh giá kết quả:
  - + Không có kết quả cụ thể cho từng nhóm đối tượng, tuy nhiên nồng độ Beta- crosslaps trung bình 0,3 ng/ml.

- + Đối với đối tượng nghiên cứu là người trưởng thành khỏe mạnh: nồng độ beta- crosslaps tăng dần theo độ tuổi, đặc biệt là phụ nữ giai đoạn tiền mãn kinh và mãn kinh [2],[5],[6].

**4.3.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn Canxi máu**

- Bình thường: 2,1- 2,54 mmol/l
- Cao: > 2,54 mmol/l
- Thấp: < 2,1mmol/l [1],[2]

## 5. KẾT QUẢ

### 5.1. Đặc điểm chung

**Bảng 5.1.** Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

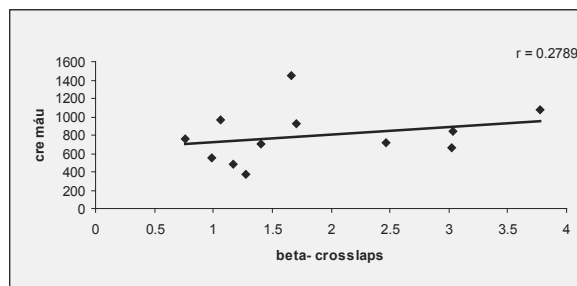
Số bệnh nhân	Nhóm chứng	Nhóm chưa lọc máu	Nhóm đang lọc máu
	10	12	10
Giới			
Nam	05	05	05
Nữ	05	07	05
Tuổi	46,9 ± 7,34	52,83 ± 16,60	46,7 ± 8,15
Nguyên nhân STM			
VCTM		05	04
VTBTM		07	06
Thời gian lọc máu (tháng)			12,6

### 5.2. Một số kết quả cận lâm sàng

**Bảng 5.2.** Một số kết quả cận lâm sàng

	Nhóm chứng (n = 10)	Nhóm chưa lọc máu (n = 12)	Nhóm đang lọc máu (n = 10)
β- CTX	0,34 ± 0,16	1,86 ± 0,97	3,44 ± 0,5
Canxi máu toàn phần	2,22 ± 0,24	1,88 ± 0,36	1,96 ± 0,24
Protein máu	72,5 ± 2,8	67,91 ± 10,38	69,6 ± 3,65
Creatinine máu	75,02 ± 9,70	790,41 ± 291,08	327,76 ± 52,38
Hemoglobin	13,2 ± 1,04	7,61 ± 1,88	8,06 ± 1,37

### 5.3. Mối tương quan giữa Creatinin máu và Beta- crosslaps nhóm bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kì



**Biểu đồ 1.** Mối tương quan giữa Creatinin máu và Beta- crosslaps của nhóm bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kì

## 6. BÀN LUẬN

- Qua nghiên cứu 12 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kì và 10 bệnh nhân suy thận mạn đang lọc máu chu kì, chúng tôi ghi nhận một số kết quả ban đầu. Trong 2 nhóm bệnh nhân suy thận mạn chưa lọc máu chu kì và đang lọc máu chu kì chưa thấy sự khác biệt về nguyên nhân gây suy thận mạn.

- Kết quả nghiên cứu bước đầu cho thấy nồng độ beta crosslaps tăng cao trong nhóm đối tượng Suy thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kì và đang lọc máu chu kì, trong đó nhóm đang lọc máu có nồng độ beta crosslaps cao hơn hẳn ( $p < 0.001$ ). Nghiên cứu của chúng

tôi cũng tương tự kết quả của Senji và Luisa Alvarez [7] [10].

- Các marker chuyển hóa xương chịu tác động của nhiều yếu tố: tuổi, giới tính, các bệnh nội tiết, một số thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa xương... Đây là những yếu tố cơ bản ảnh hưởng đến chuyển hóa xương. Riêng nhóm bệnh nhân suy thận mạn, có một số yếu tố đặc biệt quan trọng: tuổi, giới tính, chức năng nội tiết của thận bị giảm, cường tuyến cận giáp thừa phát, quá trình lọc máu cũng như các thuốc dùng thường ngày cũng như chế độ sinh hoạt của bệnh nhân. Tất cả các đối tượng nghiên cứu (nhóm chứng và nhóm bệnh), chúng tôi chỉ kiểm soát được một số yếu tố như tránh



sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa xương, còn một số lớn yếu tố chúng tôi vẫn chưa can thiệp được. Điều này cần nhiều số lượng bệnh nhân đủ lớn và thời gian dài. Trong thời gian ngắn nghiên cứu, với cỡ mẫu quá nhỏ, chúng tôi chỉ nhận thấy nồng độ beta- crosslaps ở nhóm bệnh cao hơn hẳn nhóm chứng, trong đó nhóm lọc máu chu kì cao hơn nhóm chưa lọc máu. Có một vấn đề cần đề cập ở đây là nhóm bệnh nhân lọc máu chu kì phải thường xuyên dùng thuốc chống đông Heparin. Heparin làm giảm mật độ xương thông qua tăng hủy xương, giảm tạo xương hoặc cả hai. Nguyên nhân cụ thể thì vẫn chưa biết rõ nhưng có khả năng là do heparine ức chế sự tổng hợp  $1,25(OH)_2$  vitaminD. Mặc dù cơ thể đã phản ứng bằng tăng hấp thu  $1,25(OH)_2$  vitaminD qua đường

ruột nhưng mật độ xương vẫn giảm [7] [9] [10].

- Chúng tôi vẫn chưa nhận thấy mối tương quan giữa nồng độ beta- crosslaps và nồng độ creatinine, trong khi các nghiên cứu ngoài nước đều kết luận 2 marker này liên quan chặt chẽ với nhau [7] [9] [10]. Có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn quá nhỏ. Nghiên cứu của chúng tôi vẫn tiếp tục, hy vọng sẽ có kết luận trong thời gian tới.

## 7. KẾT LUẬN

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Beta- crosslaps giữa nhóm chứng và nhóm bệnh ( $p < 0,001$ ).

- Chưa thấy mối liên quan giữa nồng độ Beta-crosslaps và creatinine máu trong nhóm bệnh nhân suy thận mạn chưa lọc máu chu kì.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Bùi Bảo (2007), Nghiên cứu rối loạn cân bằng calci – phospho và hormone tuyến cận giáp ở bệnh nhân suy thận mạn, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Huế.
2. Hiệp Hội loãng xương Thế giới (IOF) và Hội Thấp Khớp học Việt Nam (2007), Những kiến thức cơ bản về loãng xương.
3. Hội Thấp Khớp học Thành phố Hồ Chí Minh (2006), “Bệnh loãng xương”, Cập nhật về chẩn đoán và điều trị một số bệnh lí cơ xương khớp thường gặp.
4. Võ Tam (2006), “Suy thận mạn”, Giáo trình sau Đại học chuyên ngành Thận Tiết niệu, Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 223- 239.
5. Nguyễn Văn Tuấn (2007), “Sử dụng marker tạo xương và hủy xương”, Bệnh loãng xương: Di truyền học, Chẩn đoán, Điều trị, Phòng ngừa và Hướng nghiên cứu tại Việt Nam, tr.9-12.
6. Sandra Navarra (2008), “Các dấu ấn chu chuyển xương”, Hội nghị: Tầm nhìn Châu Á về loãng xương, Hội Y học Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 48.
7. Luisa Alvarez et al (2004), “Effect of hemodialysis and renal failure on serum biochemical markers of bone turnover”, Journal of Bone Mineral Metabolism, pp.254- 259.
8. John J.Carey et al (2006), “Biochemical marker of Bone Turnover”, Bone and Mineral Metabolism, vol4 no.3, pp.197-212.
9. Per Magnusson et al (2001), “Effect of chronic renal failure in bone turnover and Bone alkaline phosphatase isoforms”, Kidney International, pp.257-265.
10. 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.
11. Work Group (2003), “K/DOQI Clinical Practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease”, American Journal of Kidney Diseases, Vol 42, No 4, Suppl 3 (Oct), pp.S10- S44.