

## RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CANXI, PHOSPHO VÀ PTH Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN TRƯỚC CHẠY THẬN NHÂN TẠO

Vũ Lê Anh\*, Nguyễn Thành Tâm\*, Trần Thị Bích Hương\*

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Những rối loạn chuyển hóa khoáng chất xương là biến chứng thường gặp và xuất hiện sớm, làm tăng nguy cơ bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn (BTM).

**Mục tiêu:** Khảo sát nồng độ canxi, phosphor và PTH huyết thanh ở những bệnh nhân BTM giai đoạn trước chạy thận nhân tạo.

**Phương pháp:** Cắt ngang.

**Kết quả:** Nghiên cứu gồm 173 bệnh nhân BTM giai đoạn từ 3-5 theo K/DOQI chưa được điều trị thay thế thận. Độ thanh lọc creatinin (ĐTLcre) ước đoán là 2,6-58 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> da. Canxi huyết thanh giảm (canxi huyết thanh hiệu chỉnh  $8,3 \pm 1,7$  mg/dL), và giảm dần theo độ nặng của suy thận. Có tương quan thuận giữa canxi hiệu chỉnh và ĐTLcre ( $r = 0,169$ ;  $p = 0,026$ ). Phospho huyết thanh (trung vị 6,4 mg/dL) tăng, và tương quan nghịch với ĐTLcre ( $r = -0,568$ ;  $p < 0,001$ ). Nồng độ PTH huyết thanh (trung vị 184 pg/mL) tăng dần theo độ nặng của suy thận (hệ số tương quan giữa PTH và ĐTLcre  $r = -0,594$ ;  $p < 0,001$ ). 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 ( $p = 0,332$ ).

**Kết luận:** Những rối loạn chuyển hóa khoáng chất xương bao gồm giảm canxi, tăng phospho và PTH xuất hiện từ giai đoạn sớm của BTM. Nghiên cứu này nhấn mạnh vai trò của phospho trong sinh bệnh học của cường tuyến cận giáp thứ phát trong BTM và có thể ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

**Từ khóa:** bệnh thận mạn, độ thanh lọc creatinin ước đoán, rối loạn chuyển hóa khoáng chất xương, cường tuyến cận giáp thứ phát, giảm canxi máu, tăng phosphat máu.

### ABSTRACT

#### SERUM CALCIUM, PHOSPHORUS AND PTH DISORDERS IN PRE-DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE

Vu Le Anh, Nguyen Thanh Tam, Tran Thi Bich Huong

\* Y Hoc TP. Ho Chi Minh \* Vol. 14 - Supplement of No 1 - 2010: 407-413

**Background:** Mineral metabolism disturbances were the early and common complications associated with increasing morbidity and mortality in chronic kidney disease (CKD).

**Objectives:** To investigate the serum levels of calcium, phosphorus and PTH in patients with pre-dialysis CKD.

**Method:** Cross – sectional study.

**Results:** 173 patients pre-dialysis CKD from stage 3 to 5 (K/DOQI guidelines) were included. Estimated creatinin clearance (eClcr) was 2.6-58 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Serum calcium (corrected serum calcium was  $8.3 \pm 1.7$  mg/dL) was low, and worsened with the progression of renal failure. There was a positive correlation between serum calcium and eClcr ( $r=0.169$ ;  $p=0.026$ ). Serum phosphorus (median 6.4 mg/dL) was high, and negatively correlated with eClcr ( $r = -0.568$ ;  $p < 0.001$ ). Serum PTH (median 184 pg/mL) increased as renal function

\* Bộ môn Nội Tổng quát, khoa Y - Đại học Y Dược Tp.Hồ Chí Minh

Địa chỉ liên hệ: BS. Vũ Lê Anh

ĐT: 0908828916

Email: vuleanh@gmail.com

deteriorated (correlation coefficient between serum PTH and eClcr was  $-0.594$ ;  $p < 0.001$ ). Serum phosphorus was negatively correlated with serum calcium ( $r = -0.208$ ;  $p = 0.006$ ), but was positively correlated with serum PTH ( $r = 0.442$ ;  $p < 0.001$ ). The correlation between serum calcium and PTH was not statistically significant ( $p = 0.332$ ).

**Conclusion:** Mineral metabolism disturbances including hypocalcemia, hyperphosphatemia and hyperparathyroidism began early in the course of CKD. This study emphasized the role of phosphorus in physiopathology of secondary hyperparathyroidism in CKD, which could have some clinical implications.

**Keywords:** chronic kidney disease, estimated creatinine clearance, mineral metabolism disturbance, secondary hyperparathyroidism, hypocalcemia, hyperphosphatemia.

## GIỚI THIỆU

Những rối loạn chuyển hóa khoáng chất xương bao gồm tăng phospho, giảm canxi huyết thanh và cường tuyến cận giáp thứ phát hiện diện từ giai đoạn sớm của BTM. Chức năng thận suy giảm làm tích tụ phosphate, cùng với sự giảm tổng hợp 1,25 dihydroxy vitamin D làm giảm hấp thu canxi từ ruột non gây giảm canxi máu, hậu quả cuối cùng là gây cường tuyến cận giáp thứ phát. Rối loạn chuyển hóa khoáng chất ở bệnh nhân BTM không chỉ gây loạn dưỡng xương, mà còn làm tăng vôi hóa thành mạch máu, liên quan đến sự gia tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và tử vong do nguyên nhân tim mạch (1,2,6). Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát nồng độ canxi, phospho và PTH huyết thanh ở những bệnh nhân BTM tại Việt Nam, nhằm góp phần phân tích một bức tranh sơ khởi về một rối loạn chuyển hóa quan trọng và thường gặp, ngày càng được quan tâm trên toàn thế giới (12,14,17).

## ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang.

### Mục tiêu

Khảo sát nồng độ canxi, phospho và PTH huyết thanh ở những bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3, 4 và 5.

### Dân số nguồn

Bệnh nhân nhập viện khoa Thận BV Chợ Rẫy, hoặc đang theo dõi tại phòng khám Thận BV Chợ Rẫy, phòng khám Thận BV Đại học Y được TP HCM từ 2006-2008.

## Tiêu chuẩn nhận và loại bệnh

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận mạn giai đoạn từ 3-5 theo K/DOQI 2002. Tiêu chuẩn loại trừ: đã hoặc đang được điều trị thay thế thận, cường tuyến cận giáp nguyên phát, suy thận cấp, đang được điều trị với canxi, vitamin D hoặc chất gắn phosphat.

Định lượng creatinin huyết thanh bằng phương pháp Jaffe. Độ thanh lọc creatinin ước đoán từ công thức Cockroff Gault:  $\text{ĐTLcre} = (140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng} / (72 \times \text{creatinin máu})$  (mL/phút). Trong đó tuổi tính bằng năm; cân nặng tính bằng kg; creatinin máu tính bằng mg/dL. Hiệu chỉnh ĐTLcre theo diện tích da cơ thể (DTDCT) bởi công thức ĐTLcre hiệu chỉnh =  $\text{ĐTLcre} \times 1,73 / \text{DTDCT}$  (mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> da).

Ba nhóm chức năng thận trong nghiên cứu được xác định theo phân loại các giai đoạn bệnh thận mạn của K/DOQI 2002: giai đoạn 3 có ĐTLcre 30-59 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> da; giai đoạn 4 có ĐTLcre 15-29 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> da; giai đoạn 5 có ĐTLcre <15 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> da.

Định lượng intact PTH huyết tương bằng phương pháp miễn dịch men (ELISA). Bộ xét nghiệm ACTIVE I-PTH ELISA của hãng DSL. Định lượng phospho huyết thanh bằng phương pháp (U.V method). Định lượng canxi toàn phần bằng phương pháp so màu. Canxi hiệu chỉnh được tính bằng công thức: Canxi hiệu chỉnh (mEq/L) = Canxi đo được (mEq/L) +  $0,8 \times (4 - \text{albumin huyết thanh (g/dL)})$

Chúng tôi lấy ngưỡng bình thường của canxi, phospho và PTH huyết tương theo khuyến cáo của K/DOQI (16): ngưỡng bình thường của canxi ở nhóm BTM giai đoạn 3 và 4

là 8,8-10,4 mg/dL; giai đoạn 5 là 8,4-9,5 mg/dL. Ngưỡng bình thường của phospho ở nhóm BTM giai đoạn 3 và 4 là 2,7-4,6 mg/dL; giai đoạn 5 là 3,5-5,5 mg/dL. Ngưỡng PTH bình thường ở nhóm BTM giai đoạn 3 là 35-70 pg/mL; giai đoạn 4 là 70-110 pg/dL; giai đoạn 5 là 150-300 pg/mL.

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn nếu biến có phân phối chuẩn; hoặc trung vị [giá trị tối thiểu; giá trị tối đa] nếu biến không có phân phối chuẩn. Đối với biến có phân phối chuẩn, kiểm định sự khác biệt giữa các số trung bình bằng phép kiểm định phương sai ANOVA. Kiểm định Kruskal-Wallis dành cho các biến không có phân phối chuẩn. Biến số không có phân phối chuẩn sẽ được logarit hóa để phân tích tương quan. Mức ý nghĩa  $p < 0,05$ . Các phép kiểm thống kê sử dụng phần mềm SPSS 15 for Windows.

**KẾT QUẢ**

Nghiên cứu bao gồm 173 bệnh nhân với tuổi trung bình 53 (từ 16-84 tuổi); 87 nam và 86 nữ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt tuổi và giới tính giữa các nhóm giai đoạn BTM. Số bệnh nhân BTM giai đoạn 3 là 18 người, giai đoạn 4 là 29 và giai đoạn 5 là 126 người. ĐTL creatinin dao động từ 2,6-58 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> da, 50% số bệnh nhân có ĐTL creatinin dưới 9,4 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>. Các thông số canxi, phospho và PTH đều có sự biến động. Canxi huyết thanh hiệu chỉnh (theo albumin)  $8,3 \pm 1,7$  mg/dL. Phospho huyết thanh tăng với trung vị 6,4 mg/dL (dao động từ 1,1-18,3 mg/dL). PTH huyết thanh cũng tăng cao, trung vị 184 pg/mL, dao động từ 12-1805 pg/mL.

**Bảng 1:** Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

| Các đặc điểm   | Tỷ lệ | Dân số chung (n=173) | Các giai đoạn BTM [ĐTLcre] (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> da) |                    |                   | p                  |
|----------------|-------|----------------------|--|--------------------|-------------------|--------------------|
|                |       |                      | GĐ3 [30-59] (n=18)   | GĐ4 [15-29] (n=29) | GĐ5 [<15] (n=126) |                    |
| Giới (nam, nữ) |       | 87                   | 9  | 16                 | 62                | 0,845 <sup>#</sup> |

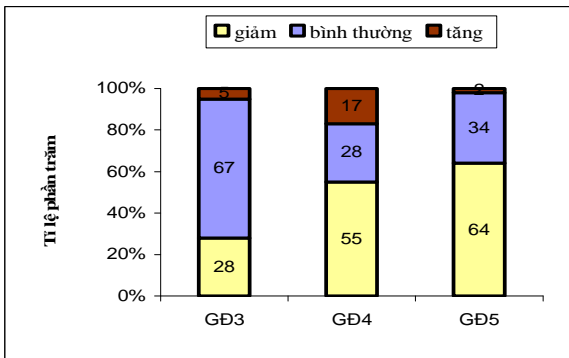
| nữ   | (50,3%)        |               |              |                |                       |
|--|----------------|---------------|--------------|----------------|-----------------------|
|  | 86 (49,7%)     | 9             | 13           | 64             |                       |
| Tuổi (năm) <sup>+</sup>                              | 53 ± 16,4      | 49 ± 16,4     | 58 ± 15,3    | 53 ± 16,5      | 0,136 <sup>#</sup>    |
| Creatinin (mg/dL) <sup>§</sup>                       | 6,7 [1,1-26,4] | 1,6 [1,1-2,5] | 2,8 [2-6,5]  | 9,1 [3,1-26,4] | <0,001 <sup>###</sup> |
| ĐTLcre (ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> da) <sup>§</sup> | 9,4 [2,6-58]   | 41 [29-58]    | 23 [14-28]   | 7 [2,6-17,5]   | <0,001 <sup>###</sup> |
| Albumin (g/dL) <sup>+</sup>                          | 3,7 ± 0,7      | 3,5 ± 0,8     | 3,9 ± 0,8    | 3,7 ± 0,6      | 0,14 <sup>##</sup>    |
| Canxi hiệu chỉnh (mg/dL) <sup>+</sup>                | 8,3 ± 1,7      | 8,8 ± 1,5     | 8,5 ± 2,4    | 8,1 ± 1,5      | 0,18 <sup>##</sup>    |
| Phospho (mg/dL) <sup>§</sup>                         | 6,4 [1,1-18,3] | 4,3 [2,1-7,2] | 4,2 [1,1-18] | 7,4 [2,7-16]   | <0,001 <sup>###</sup> |
| Tích số Ca.P   | 52,7 ± 22,4    | 35,7 ± 11,5   | 39,8 ± 20    | 58 ± 21,7      | <0,001 <sup>##</sup>  |
| PTH (pg/mL) <sup>§</sup>                             | 184 [12-1805]  | 47 [14-237]   | 89 [12-459]  | 276 [28-1805]  | <0,001 <sup>###</sup> |

Chú thích: kết quả được trình bày dưới dạng \*: số bệnh nhân (tỉ lệ phần trăm); +: trung bình ± độ lệch chuẩn; §: trung vị [giá trị tối thiểu-giá trị tối đa]. #: phép kiểm Chi-square; ##: phép kiểm one-way ANOVA; ###: phép kiểm Kruskal-Wallis.

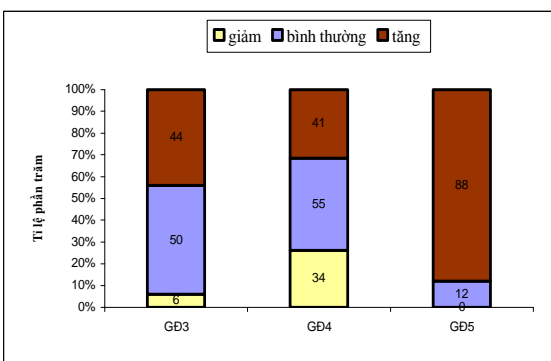
Nồng độ canxi huyết thanh giảm dần theo sự suy giảm chức năng thận. Canxi huyết thanh trung bình ở nhóm BTM giai đoạn 3 là 8,8 mg/dL; ở nhóm BTM giai đoạn 4 là 8,5 mg/dL; nhóm BTM giai đoạn 5 là 8,1 mg/dL (p=0,18). Phospho huyết thanh tăng dần từ 4,3 mg/dL ở nhóm BTM giai đoạn 3; 4,2 mg/dL ở nhóm BTM giai đoạn 4; đến 7,4 mg/dL ở nhóm BTM giai đoạn 5 (p<0,001). PTH huyết thanh tăng từ 47 pg/mL ở nhóm BTM giai đoạn 3; 89 pg/mL ở nhóm BTM giai đoạn 4 và 276 pg/mL ở nhóm BTM giai đoạn 5 (p<0,001).

Giảm canxi, tăng phospho và cường tuyến cận giáp thứ phát biểu hiện càng rõ rệt khi suy thận càng nặng. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm canxi huyết thanh là 25% ở BTM giai đoạn 3 và 55% ở nhóm BTM giai đoạn 4, tăng đến 64% ở BTM giai đoạn 5. Trong nhóm BTM giai đoạn 3, có 44% tăng phospho huyết thanh, nhóm giai đoạn 5 tỉ lệ này tăng đến 88%. Nhóm BTM giai đoạn 5 cũng có tỉ lệ bệnh nhân tăng PTH (49%) cao hơn các nhóm BTM giai đoạn 3 và 4 (33% và 34%). Có 24% bệnh nhân nhóm BTM giai đoạn 5 có tích số Ca.P trên 70 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, cao hơn so với các

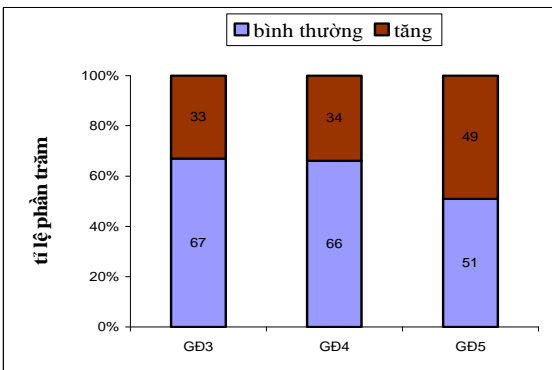
nhóm BTM giai đoạn còn lại (nhóm BTM giai đoạn 3 là 0%; giai đoạn 4 là 7%) (hình 1, 2, 3, 4).



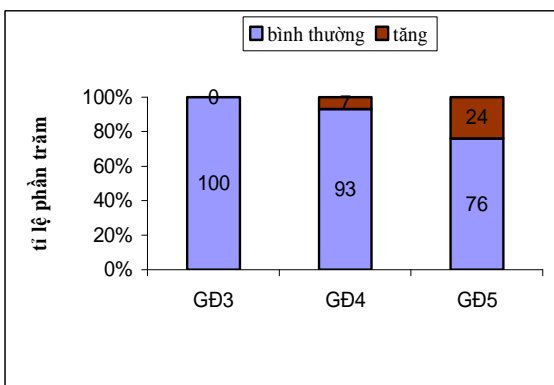
Hình 1: Phân tầng Canxi theo giai đoạn BTM



Hình 2: Phân tầng Phospho theo giai đoạn BTM



Hình 3: Phân tầng PTH theo giai đoạn BTM



Hình 4: Phân tầng tích số Ca.P theo giai đoạn BTM

Nghiên cứu cũng cho thấy mối tương quan giữa canxi, phospho và PTH huyết thanh với chức năng thận. Canxi huyết thanh tương quan thuận với ĐTLcre ( $r = 0,169$ ;  $p = 0,026$ ). Phospho và PTH tương quan nghịch với ĐTLcre ( $r = -0,568$  và  $r = -0,594$ ;  $p < 0,001$ ) (bảng 2).

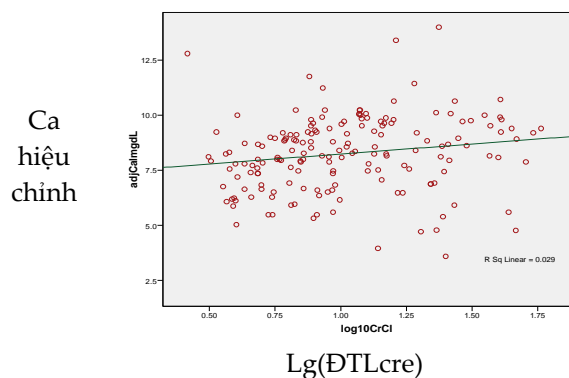
Bảng 2: Tương quan giữa canxi, phospho và PTH huyết thanh với Lg(ĐTLcre)

| Thông số         | Hệ số tương quan Pearson | Mức ý nghĩa p |
|------------------|--------------------------|---------------|
| Canxi hiệu chỉnh | 0,169                    | 0,026         |
| Lg(phospho)      | - 0,568                  | <0,001        |
| Lg(PTH)          | - 0,594                  | <0,001        |

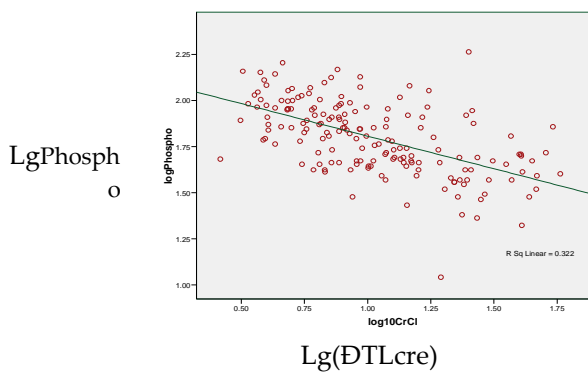
Xét mối liên hệ giữa canxi, phospho và PTH huyết thanh chúng tôi nhận thấy: canxi có tương quan nghịch với phospho ( $r = -0,208$ ;  $p = 0,006$ ), phospho có tương quan thuận với PTH ( $r = 0,442$ ;  $p < 0,001$ ), nhưng không tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa giữa canxi và PTH (bảng 3).

Bảng 3: Tương quan giữa các thông số canxi, phospho và PTH

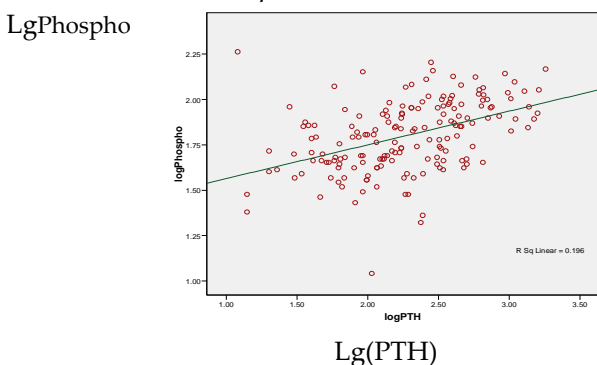
| Biến số                    | Hệ số tương quan Pearson | Mức ý nghĩa p |
|----------------------------|--------------------------|---------------|
| Tương quan với Lg(PTH)     |                          |               |
| Canxi hiệu chỉnh           | -0,074                   | 0,332         |
| Lg(Phospho)                | 0,442                    | <0,001        |
| Tương quan với Lg(phospho) |                          |               |
| Canxi hiệu chỉnh           | - 0,208                  | 0,006         |



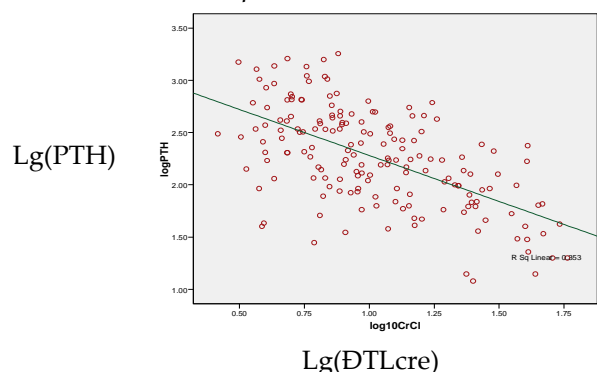
Hình 5: Tương quan giữa canxi hiệu chỉnh và Lg(ĐTLcre)  $r = 0,169$ ;  $r^2 = 0,029$ ;  $p = 0,026$



**Hình 6:** Tương quan giữa LgPhospho và Lg(ĐTLcre)  $r = -0,568$ ;  $r^2 = 0,322$ ;  $p < 0,001$



**Hình 7:** Tương quan giữa Lg(PTH) và Lg(ĐTLcre)  $r = -0,594$ ;  $r^2 = 0,353$ ;  $p < 0,001$



**Hình 8:** Tương quan giữa LgPhospho và Lg(PTH)  $r = 0,442$ ;  $r^2 = 0,196$ ;  $p < 0,001$

Phương trình hồi quy:  $Lg(PTH) = 1,053 \times Lg(Phospho) + 0,37$

### BÀN LUẬN

Qua khảo sát 173 bệnh nhân BTM giai đoạn từ 3-5, với ĐTL creatinin từ 2,6-58 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> da, chúng tôi nhận thấy, chức năng thận giảm càng nhiều thì những rối loạn chuyển hóa canxi, phospho và cường tuyến cận giáp thứ phát càng rõ rệt. Canxi giảm, phospho và PTH huyết thanh

tăng theo mức độ suy chức năng thận; khuynh hướng rối loạn này phù hợp với sinh lý bệnh và những nghiên cứu đã từng được thực hiện trước đây (4,8,13). Trong nghiên cứu của chúng tôi, gần 30% bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3 có giảm canxi huyết thanh và con số này tăng đến 65% ở nhóm BTM giai đoạn 5. Nồng độ canxi huyết thanh giảm càng nhiều khi suy thận càng nặng (hệ số tương quan giữa canxi và Lg(ĐTLcre)  $r = 0,169$ ;  $p = 0,026$ ). Sự tích tụ phospho bắt đầu từ giai đoạn sớm của bệnh thận mạn (giai đoạn 2). Với mỗi 1 mg/dL tăng phospho huyết thanh trên 35 mg/dL, nguy cơ tử vong tăng 44% (11). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân có tăng phospho là 44% ở nhóm BTM giai đoạn 3, lên đến 88% ở nhóm BTM giai đoạn 5. Suy thận càng nặng thì phospho huyết thanh càng tăng cao (hệ số tương quan giữa Lg(Phospho) và Lg(ĐTLcre)  $r = 0,568$ ;  $p < 0,001$ ). Cường tuyến cận giáp thứ phát là biểu hiện thường gặp ở bệnh thận mạn, xuất hiện sớm từ BTM giai đoạn 2. PTH tăng càng cao theo mức độ nặng của suy chức năng thận. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ PTH huyết thanh tăng (số bệnh nhân có tăng PTH chiếm tỉ lệ 33% ở nhóm BTM giai đoạn 3 và lên đến 49% ở nhóm BTM giai đoạn 5) và tương quan nghịch với ĐTLcre ( $r = 0,594$ ;  $p < 0,001$ )(3,19). Chúng tôi dựa vào hướng dẫn của K/DOQI để phân tầng các ngưỡng tăng, giảm hoặc bình thường của các thông số canxi, phospho và PTH, cũng như tích số Ca.P. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có tích số Ca.P trong ngưỡng bình thường thì cao hơn nhiều so với tỉ lệ bệnh nhân có canxi và phospho nằm trong giới hạn bình thường, và ngưỡng bình thường của tích số Ca.P là dưới 70 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> có thể không phù hợp. Vì những rối loạn về canxi, phospho và PTH biểu hiện rõ trong nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm BTM giai đoạn 3, 4 và 5; tầm soát những rối loạn chuyển hóa này nên được thực hiện từ những giai đoạn bệnh thận sớm hơn.

Những giả thuyết về sinh lý bệnh và những nghiên cứu lâm sàng kiểm chứng cho thấy mỗi

liên hệ phức tạp giữa canxi, phospho và PTH trên bệnh nhân BTM. Chúng tôi phân tích kết quả nghiên cứu, nhằm tìm ra mối liên hệ này, cũng như xác định các yếu tố ảnh hưởng lên nồng độ PTH huyết thanh.

Ở bệnh nhân bệnh thận mạn, sự thiếu hụt men 1 $\alpha$  hydroxylase (của tế bào biểu mô ống thận) dẫn đến giảm tổng hợp 1,25 dihydroxy vitamin D, gây giảm hấp thu canxi từ ruột, hậu quả là giảm canxi trong máu. Mặc dù có đáp ứng bù trừ bằng cách tăng hấp thu canxi phụ thuộc gradient nồng độ, canxi huyết thanh vẫn giảm từ bệnh thận mạn giai đoạn 3. Giảm canxi sẽ kích thích hoạt động tuyến cận giáp để làm tăng hấp thu từ xương, tăng tái hấp thu canxi từ thận giúp ổn định nồng độ canxi trong máu, nhưng cơ chế này không đủ để giải thích cường tuyến cận giáp thứ phát rất thường gặp ở bệnh nhân bệnh thận mạn(16). Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa canxi và PTH huyết thanh, chứng tỏ có những cơ chế khác mạnh hơn trong sinh bệnh học cường tuyến cận giáp thứ phát mà trong đó phải kể đến 1,25 dihydroxy vitamin D.

Phospho huyết thanh tăng dần theo tiến triển của suy chức năng thận, và đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của cường tuyến cận giáp thứ phát(9,10,15). Cơ chế phức tạp bao gồm: (1) tăng phospho trực tiếp kích thích hoạt động của tuyến cận giáp; (2) sự tích tụ phospho làm tăng FGF-23 (cao 100 lần trên ngưỡng bình thường), yếu tố này ức chế sự tổng hợp 1,25 dihydroxy vitamin D, làm giảm canxi trong máu gây cường tuyến cận giáp; (3) phospho huyết thanh tăng gây ức chế thụ thể nhạy cảm canxi có mặt trong tế bào tuyến cận giáp, ngoài ra còn gây đáp ứng điều chỉnh xuống của các thụ thể này. Tuyến cận giáp sẽ tăng tiết PTH ngay cả khi nồng độ canxi huyết thanh trong ngưỡng bình thường. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tương quan nghịch giữa canxi với phospho ( $r=-0,208$ ;  $p=0,006$ ); tương quan thuận giữa phospho và PTH ( $r=0,442$ ;  $p<0,001$ ) nhưng tương quan giữa canxi

và PTH lại không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này nhấn mạnh vai trò của tích tụ phospho trong sinh bệnh học của cường tuyến cận giáp thứ phát, cũng như vai trò của các biện pháp hạ phospho máu, cùng với những biện pháp điều trị khác, nhằm hạn chế những tác hại của những rối loạn về xương và khoáng chất do BTM (ngoài nguy cơ gây loạn dưỡng xương do thận, những bất thường khoáng chất xương còn góp phần làm suy thận tiến triển nhanh hơn, tăng nguy cơ vôi hóa ngoài xương, gia tăng tỉ lệ bệnh tật và tử vong do nguyên nhân tim mạch) (5,7,10,18).

Hạn chế của nghiên cứu: (1) có sự mất cân bằng về cỡ mẫu trong từng giai đoạn BTM. Nhóm BTM giai đoạn 3 và 4 là 18 và 29 bệnh nhân, trong khi đó nhóm BTM giai đoạn 5 chiếm ưu thế với 126 bệnh nhân, (2) Chúng tôi dựa vào trị số creatinin của 1 lần xét nghiệm để đánh giá chức năng thận, do đó có nguy cơ sai lầm trong phân giai đoạn BTM, (3) nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập trung phân tích các thông số canxi, phospho và PTH huyết thanh mà không chú trọng đến các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng khác có thể ảnh hưởng lên các kết quả này.

Ứng dụng lâm sàng và hướng nghiên cứu trong tương lai: (1) các thông số canxi, phospho và PTH huyết thanh có những biến động ngay từ giai đoạn sớm của BTM, vì vậy nên đánh giá toàn bộ về rối loạn chuyển hóa các khoáng chất này ngay từ bệnh thận mạn giai đoạn sớm, ít nhất là từ giai đoạn 3, (2) vì xét nghiệm PTH tương đối phức tạp hơn, và không phải luôn sẵn có tại các cơ sở y tế, định lượng canxi và phospho nên được thực hiện trước tiên, dự đoán PTH huyết thanh dựa vào mô hình tương quan giữa phospho và PTH để từ đó có quyết định điều trị đúng, (3) trong tương lai, cần những nghiên cứu về rối loạn canxi, phospho và PTH ở những bệnh nhân BTM giai đoạn sớm hơn và thậm chí là những nghiên cứu tiến cứu, can thiệp nhằm xác định thời điểm bắt đầu điều trị, cũng như ngưỡng mục tiêu tốt nhất để giảm nguy cơ bệnh tật và tử vong.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA et al (2008). Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study, *Am J Kidney Dis*, 52(6):1139-1150.
2. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM (2004). Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis, *J Am Soc Nephrol*, 15(8):2208-2218.
3. De Boer IH, Gorodetskaia I, Young B, Hsu CY, Chertow GM (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):2762-2769.
4. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML et al (2007). Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5 – achievement of K/DOQI target ranges, *Nephrol Dial Transplant*, 22(4):1171-1176.
5. Felsenfeld AJ, Rodriguez M (1999). Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to intergrate a historical and modern perspective, *J Am Soc Nephrol*, 10(4):878-890.
6. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy et al (2006). Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham Heart Study, *J Am Soc Nephrol*, 17(2):521-527.
7. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros M, Herrera H, García J (2009). Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study, *Clin J Am Soc Nephrol*, 4(10):1646-1654.
8. Goodman WG, Quarles LD (2008). Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lesson from molecular genetics, *Kidney Int*, 74(3):276-288.
9. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A et al (2008). Fibroblast Growth Factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis, *N Engl J Med*, 359(6):584-592.
10. Isakova T, Gutiérrez OM, Wolf M (2009). A blueprint for randomized trials targeting phosphorus metabolism in chronic kidney disease, *Kidney Int*, 76(7):705-716.
11. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B et al (2005). Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease, *J Am Soc Nephrol*, 16(2):520-528.
12. Kovesdy CP, Mehrotra R, Kalantar-Zadeh K (2008). Battleground: chronic kidney disorders mineral and bone disease – calcium obsession, vitamin D, and binder confusion, *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(1):168-173.
13. Kurajoh M, Inaba M, Yamada S, Imanishi Y, Tsuchida T, Ishimura E et al (2008). Association of increased active PTH(1-84) fraction with decreased GFR and serum Ca in predialysis CRF patients: modulation by serum 25-OH-D, *Osteoporos Int*, 19(5):709-716.
14. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA (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): 31-38.
15. Martin KJ, González EA (2007). Metabolic bone disease in chronic kidney disease, *J Am Soc Nephrol*, 18(3):875-885.
16. National Kidney Foundation (2003). K/DOQI clinical practice guideline for bone metabolism and disease in chronic kidney disease, *Am J Kidney Dis*, 42(suppl 3):S1-S201.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group (2009). KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), *Kidney Int*, 76 (suppl 113):S1-121.
18. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP (2006). Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease, *Clin J Am Soc Nephrol*, 1(4):825-831.
19. Stavroulopoulos A, Porter CJ, Roe SD, Hosking DJ, Cassidy MJD (2008). Relationship between vitamin D status, parathyroid hormone levels and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stage 3 and 4, *Nephrology*, 13(1):62-67.



