

KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN GIỮA PTH VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TỔN THƯƠNG THẬN MẠN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CÓ BỆNH THẬN MẠN

Bùi Thị Quỳnh, Phan Hoàng Hiệp, Nguyễn Minh Hùng
Bệnh viện Nội tiết Trung ương

DOI: 10.47122/VJDE.2023.68.1

ABSTRACT

The association between serum pth and some factors related to chronic kidney damage in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease

Objective: To determine the correlation between serum PTH and some factors related to chronic kidney damage in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease. **Methods:** the study subjects included 123 type 2 diabetes participants who had not kidney replacement therapy, with eGFR <60 ml/minute and urine albumin positive or negative. Study subjects were quantified for PTH as well as variables related to chronic kidney damage such as blood pressure, serum urea, creatinine, total calcium, phosphorus, eGFR and hemoglobin levels. We determined the correlation between serum PTH and these variables. **Results:** There was a negative correlation between serum PTH and hemoglobin, total calcium, eGFR with correlation coefficients of $r = -0.27$, $p = 0.002$, $r = -0.44$ ($p < 0.001$); $r = -0.594$ ($p < 0.001$), respectively. There was a positive correlation between serum PTH and systolic blood pressure, serum phosphorus, urea, creatinine with correlation coefficients of $r = 0.18$ ($p = 0.046$); $r = 0.43$ ($p < 0.001$); $r = 0.61$ ($p < 0.001$); $r = 0.689$ ($p < 0.001$), respectively. **Conclusion:** There is a close relationship between PTH levels and serum calcium, phosphorus, estimated glomerular filtration rate.

Key words: serum PTH, diabetes patients with chronic kidney disease, hyperparathyroidism.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa hormon cận giáp trạng huyết thanh (PTH) với một số yếu tố liên quan đến tổn thương thận mạn ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có bệnh thận mạn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Chúng tôi lựa chọn ngẫu nhiên 123 bệnh nhân vào nghiên cứu là các bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có bệnh thận mạn tính chưa điều trị thay thế với mức lọc cầu thận dưới 60 ml/ phút có hoặc không có albumin niệu. Các đối tượng nghiên cứu được định lượng PTH và các biến liên quan đến tổn thương thận mạn như huyết áp, ure, creatinin, MLCT, calci toàn phần, phospho, tình trạng thiếu máu thông qua chỉ số Hb. Xác định mối tương quan giữa PTH huyết thanh với các yếu tố trên. **Kết quả:** Có mối tương quan nghịch biến giữa PTH với Hb, calci toàn phần, mức lọc cầu thận với hệ số tương quan lần lượt là $r = -0.27$, $p = 0.002$, $r = -0.44$ ($p < 0.001$); $r = -0.594$ ($p < 0.001$), có mối tương quan đồng biến giữa PTH với huyết áp tâm thu, phospho, ure, creatinin với hệ số tương quan lần lượt là $r = 0.18$ ($p = 0.046$); $r = 0.43$ ($p < 0.001$); $r = 0.61$ ($p < 0.001$); $r = 0.689$ ($p < 0.001$). **Kết luận:** Có mối liên quan mật thiết giữa nồng độ PTH với calci, phospho và mức lọc cầu thận.

Từ khóa: PTH, ĐTĐ có bệnh thận mạn, cường cận giáp thứ phát

Tác giả liên hệ: Bùi Thị Quỳnh

Ngày nhận bài: 15/10/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/10/2023

Ngày duyệt bài: 1/11/2023

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là một bệnh lý mạn tính với tỉ lệ mắc ngày càng cao. Đái tháo đường là một trong những nguyên nhân hàng đầu của bệnh thận mạn và bệnh thận giai đoạn cuối [1]. Cường cận giáp thứ phát là biến chứng rất phổ biến ở bệnh nhân bệnh thận mạn với yếu tố khởi phát chủ yếu do sự ứ trệ phospho, làm giảm nồng độ ion Calci trong máu từ đó kích thích tuyến cận giáp tăng bài tiết PTH. Cường cận giáp thứ phát thường được phát hiện khi 50% chức năng thận đã mất, đặc biệt khi MLCT < 60 ml/phút. Cường cận giáp thứ phát là một yếu tố nguy cơ độc lập gây tử vong do mọi nguyên nhân và tim mạch, đồng thời là nguyên nhân hàng đầu gây loạn dưỡng xương do thận [2]. Chính vì vậy, các hướng dẫn thực hành lâm sàng của KDIGO đã khuyến cáo nên sàng lọc thường xuyên PTH, calci, phosphor từ bệnh thận mạn giai đoạn 3 để có thể cải thiện tình trạng loạn dưỡng xương, ngăn ngừa hình thành bệnh lí tim mạch, giảm thiểu nguy cơ tử vong tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân. Các nghiên cứu đánh giá về tình trạng cường cận giáp thứ phát thường ở trên nhóm đối tượng bệnh nhân viêm cầu thận mạn và thường lấy điểm cut off chẩn đoán cường cận giáp thứ phát khá muộn [3], do đó có thể làm chậm trễ

trong quá trình điều trị. Một số các nghiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ thiếu vitamin D ở bệnh nhân ĐTĐ có bệnh thận mạn cao hơn so với những bệnh nhân không có đái tháo đường, và tình trạng này có thể góp phần vào sự phát triển tình trạng cường cận giáp ở bệnh nhân ĐTĐ có bệnh thận mạn [4]. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu khảo sát mối liên quan giữa PTH huyết thanh với một số yếu tố liên quan đến tổn thương thận mạn ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có bệnh thận mạn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi lựa chọn ngẫu nhiên 123 bệnh nhân vào nghiên cứu là các bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có bệnh thận mạn tính chưa điều trị thay thế với mức lọc cầu thận dưới 60 ml/ phút có hoặc không có albumin niệu được khám và điều trị tại Bệnh viện Nội tiết TW từ tháng 09/2019 đến tháng 09/2020. Tất cả các bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu đều được làm xét nghiệm định lượng PTH, glucose, HbA1C, ure huyết thanh, creatinin huyết thanh, protein, albumin, calci toàn phần, phospho huyết thanh, tổng phân tích nước tiểu. Tìm mối tương quan giữa 2 biến bằng hồi quy tuyến tính.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Liên quan giữa nồng độ PTH huyết thanh với chuyển hóa calci phospho

Bảng 1: Liên quan giữa PTH với calci, phospho

Thông số NC	Nồng độ PTH	
	r	p
Ca TP	-0,44	0,001
Calci ion hóa	-0,38	0,001
Phospho	0,43	0,001
CaxP	0,28	0,001

Có mối tương quan nghịch biến giữa nồng độ PTH huyết thanh với calci toàn phần với hệ số tương quan $r = -0.44$ ($p < 0.001$). Có mối tương quan đồng biến giữa nồng độ PTH huyết thanh và phospho với hệ số tương quan $r = 0.43$ ($p < 0.001$).

3.2. Liên quan giữa nồng độ PTH huyết thanh với chức năng thận

Bảng 2: Liên quan giữa PTH với MLCT, ure, creatinin

Thông số NC	Nồng độ PTH	
	r	p
Ure	0,61	0,001
Creatinin	0,689	0,001
MLCT	-0,594	0,001

Có mối tương quan đồng biến mức độ khá chặt chẽ giữa nồng độ PTH với ure, creatinin và sự tương quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Có mối tương quan nghịch biến mức độ khá chặt chẽ giữa nồng độ PTH với mức lọc cầu thận và sự tương quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3. Liên quan giữa nồng độ PTH huyết thanh với nồng độ Hemoglobin

Bảng 3: Liên quan giữa PTH với tình trạng thiếu máu

Thông số NC	Nồng độ PTH	
	r	p
HC	-0,3	0,001
Hb	-0,27	0,002

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ PTH với hồng cầu và hemoglobin và sự tương quan này có ý nghĩa thống kê.

3.4. Liên quan giữa nồng độ PTH huyết thanh với huyết áp

Bảng 4: Liên quan giữa PTH với huyết áp

Thông số NC	Nồng độ PTH	
	r	p
HA tâm thu	0,18	0,046
HA tâm trương	0,05	0,56
HA trung bình	0,159	0,081

Có mối tương quan thuận mức độ yếu giữa PTH với HA tâm thu và sự tương quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ PTH với HA tâm trương và HA trung bình.

4. BÀN LUẬN

4.1. Liên quan giữa nồng độ PTH huyết thanh với chuyển hóa calci phospho

Nồng độ calci máu là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến nồng độ PTH ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan nghịch biến mức độ vừa giữa nồng độ PTH với nồng độ calci toàn phần ($r = -0,44$, $p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác trong và ngoài nước. Nghiên cứu của tác giả Đặng Thị Việt Hà [3] trên 85 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa điều trị thay thế cho thấy có mối tương quan nghịch biến giữa PTH với nồng độ calci ion ($r = -0,234$, $p < 0,05$), nồng độ calci toàn phần ($r = -0,286$, $p < 0,05$). Nguyễn Thị Huyền

[5], nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận mạn điều trị bảo tồn thu được mối tương quan nghịch biến giữa PTH với nồng độ calci toàn phần ($r = -0,605$, $p < 0,05$). Nghiên cứu của tác giả Yudan Wei [6] trên 498 bệnh nhân bệnh thận mạn điều trị bảo tồn thu được mối tương quan nghịch biến mức độ chặt chẽ giữa PTH với nồng độ calci toàn phần ($r = -0,825$, $p < 0,001$), tuy nhiên, nồng độ calci huyết thanh không phải là một yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng PTH.

Nồng độ phospho huyết thanh là một trong những yếu tố quan trọng nhất kích thích sự tổng hợp và bài tiết PTH ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Khi chức năng thận xấu đi, sự bài tiết phospho từ ống thận giảm do đó nồng độ phospho máu tăng lên. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy

có mối tương quan đồng biến giữa nồng độ PTH với nồng độ phospho máu ($r=0.43$, $p<0.001$). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền [6] thu được mối tương quan thuận giữa nồng độ PTH và phospho máu ($r=0.442$, $p<0.001$). Nghiên cứu của tác giả Yudan Wei [6] cũng thu được mối tương quan thuận mức độ tương đối chặt chẽ giữa nồng độ PTH và phospho máu ($r=0.632$, $p<0.001$). Nghiên cứu này cũng chứng minh rằng phosphat máu là một yếu tố nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến sự phát triển cường cận giáp. Do đó, cần điều trị tích cực để làm giảm nồng độ phospho máu là một biện pháp quan trọng góp phần làm giảm PTH huyết thanh.

4.2. Liên quan giữa nồng độ PTH huyết thanh với chức năng thận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan đồng biến khá chặt chẽ giữa nồng độ PTH với nồng độ ure, creatinin huyết thanh và tương quan nghịch biến với mức lọc cầu thận, và sự tương quan này có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Yudan Wei và cộng sự [6] cho thấy mối tương quan đồng biến giữa PTH và creatinin ($r=0.161$, $p<0.001$). Đồng thời trong phân tích đa biến cũng cho thấy creatinin huyết thanh là một yếu tố nguy cơ độc lập với CCGTP (OR: 1.003, 95%CI: 1.002 – 1.004).

Ở bệnh nhân bệnh thận mạn, tình trạng nhiễm toan chuyển hóa khá thường gặp do sự giảm bài tiết hydro, giảm tái hấp thu HCO_3^- tại ống thận dẫn đến tăng acid phosphoric, acid sulfuric và các chất có tính acid khác trong cơ thể. Nhiễm toan gây ức chế hoạt động của $1-\alpha$ hydroxylase tại ống lượn gần và do đó ức chế tổng hợp $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Từ đó, gây giảm calci máu và thúc đẩy tăng PTH máu. Disthabanchong và cộng sự [7] cho thấy toan chuyển hóa thúc đẩy phản ứng với PTH trong các tế bào giống nguyên bào xương và tác động này được thực hiện thông qua trung gian tăng mức độ biểu hiện mRNA của thụ thể PTH/PTHrP.

4.3. Liên quan giữa nồng độ PTH huyết thanh với nồng độ Hemoglobin

Thiếu máu đã được công nhận là một biến

chứng có thể có ở bệnh nhân cường cận giáp nguyên phát. Cường cận giáp trạng thứ phát có thể ảnh hưởng bất lợi đến tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân CKD có tăng ure máu. Có rất nhiều yếu tố gây thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn là mất máu, tuổi thọ hồng cầu bị rút ngắn, thiếu vitamin, thiếu EPO, thiếu sắt, nhiễm trùng và tình trạng viêm. Trong số đó, thiếu EPO được coi là nguyên nhân quan trọng nhất. Tuy nhiên, cường giáp trạng thứ phát có thể gây ra tình trạng kháng EPO do tình trạng biến đổi mô xương, thay thế tủy xương bằng mô xơ. Ngoài ra, tế bào erythropoietin biểu hiện các thụ thể calcitriol dẫn đến sự tăng sinh và trưởng thành của các tế bào tiền thân của hồng cầu. Do đó, sự thiếu hụt calcitriol, một trong những rối loạn chuyển hóa calci phospho trong cường cận giáp thứ phát có thể làm giảm quá trình tạo hồng cầu. Một số nghiên cứu khác ủng hộ việc tăng tính thấm thấu của hồng cầu do nồng độ PTH cao ở bệnh nhân lọc máu dẫn đến mức hemoglobin thấp.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan nghịch biến giữa nồng độ PTH với nồng độ hemoglobin ($r=-0.27$, $p=0.002$), số lượng hồng cầu ($r=-0.3$, $p=0.001$). Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của Happy Chutia [8] trên 63 bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ với hệ số tương quan $r=-0.545$, $p<0.05$. Một nghiên cứu thuần tập trên 1337 bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ tại Nhật Bản cho thấy sử dụng cinacalcet trong điều trị cường cận giáp thứ phát ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ giúp cải thiện được tình trạng thiếu máu thông qua cả con đường trong và ngoài tuyến cận giáp [9].

4.4. Liên quan giữa nồng độ PTH huyết thanh với huyết áp

Một số nghiên cứu cho thấy rằng có mối liên hệ sinh lý bệnh giữa cường cận giáp và tăng huyết áp. Một số các nghiên cứu cho thấy rằng tăng PTH tác động trực tiếp đến độ cứng mạch máu. PTH tăng kích thích các thụ thể PTH 2 biểu hiện trên tế bào cơ trơn mạch máu làm gia tăng sản xuất collagen. Đồng thời PTH tăng làm tăng lắng đọng calci thành mạch, tăng xơ vữa động mạch, do đó làm tăng độ cứng mạch máu. Ngoài ra, PTH tăng còn ảnh hưởng đến cả hoạt động cơ bóp cơ và điều

hòa nhịp của các tế bào cơ tim do đó, PTH trong máu tăng cao dẫn tới phì đại tâm thất kèm giảm sức co bóp cơ tim và tăng nhịp tim. FGF 23 là một yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh cường cận giáp thứ phát. FGF 23 tăng dẫn đến tăng lắng đọng calci trong thành mạch, đồng thời tăng FGF 23 còn giúp điều hòa kênh Na- Cl tại ống lượn xa dẫn đến tăng giữ Natri, từ đó gây tăng huyết áp. Chính những cơ chế này góp phần tăng cả huyết áp tâm thu và tâm trương ở bệnh nhân cường cận giáp.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan yếu giữa nồng độ PTH với huyết áp tâm thu ($r=0.18$, $p=0.046$). Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Wudan Wei và cộng sự [6] trên 498 bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT từ 20 -70 ml/phút/1.73 m² cho thấy tỉ lệ tăng huyết áp ở nhóm cường cận giáp thứ phát (84.9%) cao hơn so với nhóm không có cường cận giáp thứ phát 72.9% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0.011$). Một số nghiên cứu trên đối tượng lọc máu chu kỳ cho thấy phẫu thuật cắt tuyến cận giáp hoặc dùng các thuốc calcimimetic làm giảm nồng độ PTH sẽ giúp làm giảm tình trạng tăng huyết áp [10]. Do đó, kiểm soát tốt tình trạng cường cận giáp thứ phát sẽ giúp điều trị hiệu quả tình trạng tăng huyết áp ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

KẾT LUẬN

Có mối tương quan mức độ vừa giữa nồng độ PTH với nồng độ calci toàn phần ($r=-0.44$, $p< 0.001$), nồng độ phospho máu ($r=0.43$, $p< 0.001$). Có mối tương quan khá chặt chẽ giữa nồng độ PTH với nồng độ ure ($r=0.61$, $p< 0.001$), creatinin huyết thanh ($r=0.689$, $p< 0.001$) và mức lọc cầu thận ($r= -0.594$, $p< 0.001$). Như vậy, có mối liên quan mật thiết giữa nồng độ PTH với nồng độ calci, phospho và mức lọc cầu thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012; 60(5): 850-886. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.005
2. Steven Cheng, Daniel Coyne. Secondary hyperparathyroidism in the diabetic patient with chronic kidney disease, *US Endocrinology*, 2005, (1), 39-42.
3. Đặng Thị Việt Hà, Đỗ Gia Tuyền, Nguyễn Thị An Thủy. Nghiên cứu tình trạng cường cận giáp thứ phát ở bệnh nhân suy thận mạn chưa điều trị thay thế. *Y học Việt Nam*, 2016, tập 444, số 1, 77-79.
4. Arévalo Jc, Juana Carretero Gómez, Francisco García Sánchez, et al. Secondary hyperparathyroidism prevalence and profile, between diabetic and nondiabetic patients with stage 3 to 4 chronic kidney disease attended in internal medicine wards. *Diabetes and Metabolic Syndrome Clinical Research and Reviews*, 2016, 10 (2).
5. Nguyễn Thị Huyền, Đỗ Gia Tuyền, Đinh Thị Kim Dung. Nghiên cứu tình trạng cường cận giáp thứ phát và tìm hiểu một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân suy thận mạn chưa điều trị thay thế. *Y học lâm sàng*, Bệnh viện Bạch Mai, 2009, số 39, tr. 37-41
6. Yudan Wei, Jing Lin, Fan Yang, et al. Risk factors associated with secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2): 1206 -1212.
7. Disthabanchong S, Martin KJ, McConkey CL, et al. Metabolic acidosis up-regulates PTH/PTHrP receptors in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Kidney Int*; 2012, 62: 1171–1177
8. Happy Chutia, et al. Association of Secondary hyperparathyroidism with hemoglobin level in patients with chronic kidney disease. *J lab Physicians*. 2013, 5(1): 51-54.
9. Motoko Tanaka, Kazuki Yoshida, Shingo Fukuma, et al. Effect of secondary hyperparathyroidism treatment on improvement in anemia: Results from the MBD -5 D Study. *PLOS ONE*, 2016, 11(10): e0164865.
10. Yamada S., Giachelli C.M. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone*; 2017, 100:87–93