

**ĐẠI HỌC HUẾ**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC**

**VÕ THỊ HOÀI HƯƠNG**

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ SCLEROSTIN**  
**HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ**  
**RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG**  
**Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ, 2026**

**ĐẠI HỌC HUẾ**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC**

**VÕ THỊ HOÀI HƯƠNG**

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ SCLEROSTIN  
HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ  
RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG  
Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Ngành: NỘI KHOA**

**Mã số: 9720107**

**Người hướng dẫn khoa học:**

- 1. TS. NGUYỄN HOÀNG THANH VÂN**
- 2. PGS.TS. PHAN THỊ MINH PHƯƠNG**

**HUẾ, 2026**

## Lời Cảm Ơn

Trong suốt hành trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được rất nhiều sự quan tâm, giúp đỡ quý báu từ nhiều tập thể và cá nhân. Với tất cả sự trân trọng, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc!

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến Ban Giám đốc Đại Học Huế; Ban Giám hiệu Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế; Ban Đào tạo và Công tác sinh viên Đại Học Huế; Phòng Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế đã chấp thuận, tạo điều kiện cho tôi để thực hiện chương trình Nghiên cứu sinh.

Tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn đến Ban chủ nhiệm và Quý Thầy Cô Bộ Môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế đã nhiệt tình truyền đạt những kiến thức quý báu và tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Đặc biệt, tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn và tri ân sâu sắc đến Cô TS. Nguyễn Hoàng Thanh Vân và Cô PGS. TS. Phan Thị Minh Phương đã dành nhiều thời gian, công sức trực tiếp hướng dẫn cũng như động viên, tạo điều kiện hỗ trợ cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban chủ nhiệm và tập thể khoa Nội Thận - Cơ xương khớp, Khoa Thận Nhân tạo Bệnh viện Trung Ương Huế; Bộ môn Sinh lý Bệnh - Miễn dịch Trường Đại học Y - Dược Huế; Phòng khám Nội, Khoa Hoá sinh - Miễn dịch Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế đã hỗ trợ tôi trong quá trình thu thập số liệu và thực hiện các mẫu xét nghiệm. Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến Quý bệnh nhân đã đồng thuận tham gia nghiên cứu và cung cấp những thông tin trung thực, chính xác giúp tôi thu thập đầy đủ các số liệu nghiên cứu.

Và trên hết, tôi xin được gửi lời cảm ơn từ tận đáy lòng đến gia đình, bạn bè và đồng nghiệp - những người đã luôn ở bên, âm thầm sẻ chia, động viên và tiếp sức cho tôi trong suốt chặng đường học tập và nghiên cứu. Chính tình yêu thương và sự hỗ trợ ấy đã giúp tôi có đủ nghị lực để đi đến ngày hôm nay.

Với tất cả tấm lòng, tôi xin chân thành cảm ơn!

Huế, tháng 10 năm 2026

NCS. Võ Thị Hoài Hương

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

**Nghiên cứu sinh**

**Võ Thị Hoài Hương**

## MỤC LỤC

|                                                                                                                                       |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Mục lục.....                                                                                                                          | iii        |
| Danh mục viết tắt .....                                                                                                               | iv         |
| Danh mục bảng .....                                                                                                                   | vii        |
| Danh mục hình .....                                                                                                                   | ix         |
| Danh mục biểu đồ .....                                                                                                                | x          |
| <b>MỞ ĐẦU .....</b>                                                                                                                   | <b>1</b>   |
| <b>Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>                                                                                             | <b>4</b>   |
| 1.1. Rối loạn khoáng và xương trong bệnh thận mạn.....                                                                                | 4          |
| 1.2. Sclerostin huyết thanh và mối liên quan với rối loạn khoáng xương, mật độ xương trong bệnh thận mạn .....                        | 13         |
| 1.3. Các nghiên cứu ngoài nước và trong nước có liên quan đến chủ đề nghiên cứu ....                                                  | 26         |
| <b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>                                                                            | <b>31</b>  |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu .....                                                                                                       | 31         |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu .....                                                                                                     | 33         |
| 2.3. Đạo đức trong nghiên cứu .....                                                                                                   | 54         |
| 2.4. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu .....                                                                                                  | 56         |
| <b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>                                                                                             | <b>57</b>  |
| 3.1. Nồng độ sclerostin huyết thanh trên đối tượng nghiên cứu .....                                                                   | 57         |
| 3.2. Mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với các rối loạn khoáng xương, mật độ xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn ..... | 75         |
| <b>Chương 4. BÀN LUẬN .....</b>                                                                                                       | <b>89</b>  |
| 4.1. Nồng độ sclerostin huyết thanh trên đối tượng nghiên cứu .....                                                                   | 89         |
| 4.2. Mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với các rối loạn khoáng xương, mật độ xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn ..... | 105        |
| <b>KẾT LUẬN .....</b>                                                                                                                 | <b>140</b> |
| <b>KIẾN NGHỊ.....</b>                                                                                                                 | <b>142</b> |
| <b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>                                                                       |            |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>                                                                                                             |            |
| <b>PHỤ LỤC</b>                                                                                                                        |            |

## DANH MỤC VIẾT TẮT

| Chữ viết tắt      | Tiếng Anh                                         | Tiếng Việt                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>ACR</b>        | Albumin-to-Creatinine Ratio                       | Tỷ số albumin/creatinin                      |
| <b>AER</b>        | Albumin Excretion Rate                            | Tốc độ bài xuất albumin                      |
| <b>b-ALP</b>      | Bone-Specific Alkaline Phosphatase                | Phosphatase kiềm đặc hiệu xương              |
| <b>BMD</b>        | Bone Mineral Density                              | Mật độ khoáng xương                          |
| <b>BMI</b>        | Body Mass Index                                   | Chỉ số khối cơ thể                           |
| <b>BTM</b>        |                                                   | Bệnh thận mạn                                |
| <b>BTMGĐC</b>     |                                                   | Bệnh thận mạn giai đoạn cuối                 |
| <b>CaHC</b>       |                                                   | Canxi hiệu chỉnh                             |
| <b>CAPD</b>       | Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis         | Lọc màng bụng liên tục lưu động              |
| <b>CaxP</b>       |                                                   | Tích số canxi x phospho                      |
| <b>CKD-EPI</b>    | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration | Nhóm hợp tác dịch tễ học bệnh thận mạn       |
| <b>CKD-MBD</b>    | Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disease | Rối loạn khoáng và xương trong bệnh thận mạn |
| <b>CSTL</b>       |                                                   | Cột sống thắt lưng                           |
| <b>CXĐ</b>        |                                                   | Cổ xương đùi                                 |
| <b>Dkk-1</b>      | Dickkopf-1                                        |                                              |
| <b>DXA / DEXA</b> | Dual-energy Xray Absorptiometry                   | Phương pháp đo hấp thụ tia X năng lượng kép  |
| <b>eGFR</b>       | Estimated Glomerular Filtration Rate              | Mức lọc cầu thận ước tính                    |
| <b>ELISA</b>      | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay                 | Xét nghiệm miễn dịch hấp phụ liên kết enzym  |
| <b>EPO</b>        | Erythropoietin                                    |                                              |
| <b>FGF-23</b>     | Fibroblast Growth Factor-23                       | Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23         |
| <b>G3-4</b>       |                                                   | Bệnh thận mạn giai đoạn 3,4                  |

| <b>Chữ viết tắt</b> | <b>Tiếng Anh</b>                                 | <b>Tiếng Việt</b>                                   |
|---------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>G5HD</b>         |                                                  | Bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ            |
| <b>G5ND</b>         |                                                  | Bệnh thận mạn giai đoạn 5 chưa lọc máu              |
| <b>G5PD</b>         |                                                  | Bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc màng bụng             |
| <b>GBD</b>          | Global Burden of Disease Study                   | Nghiên cứu gánh nặng bệnh tật toàn cầu              |
| <b>GFR</b>          | Glomerular Filtration Rate                       | Mức lọc cầu thận                                    |
| <b>HATT</b>         |                                                  | Huyết áp tâm thu                                    |
| <b>HATTr</b>        |                                                  | Huyết áp tâm trương                                 |
| <b>Hb</b>           | Hemoglobin                                       | Huyết sắc tố                                        |
| <b>HD</b>           | Hemodialysis                                     | Lọc máu                                             |
| <b>HR</b>           | Hazard Ratio                                     | Tỷ số nguy cơ                                       |
| <b>IQR</b>          | Interquartile Range                              | Khoảng tứ phân vị                                   |
| <b>ISCD</b>         | International Society for Clinical Densitometry  | Hội đo mật độ xương lâm sàng quốc tế                |
| <b>KDIGO</b>        | Kidney Disease: Improving Global Outcomes        | Tổ chức cải thiện kết cục toàn cầu về bệnh thận     |
| <b>KDOQI</b>        | Kidney Disease Outcomes Quality Initiative       | Sáng kiến chất lượng kết cục bệnh thận              |
| <b>KTC</b>          |                                                  | Khoảng tin cậy                                      |
| <b>LMB</b>          |                                                  | Lọc màng bụng                                       |
| <b>LMCK</b>         |                                                  | Lọc máu chu kỳ                                      |
| <b>LRP</b>          | Low-Density Lipoprotein Receptor-related Protein | Protein liên quan thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp |
| <b>MLCT</b>         |                                                  | Mức lọc cầu thận                                    |
| <b>MUO</b>          | Mixed Uremic Osteodystrophy                      | Bệnh xương do urê máu hỗn hợp                       |
| <b>NHANES</b>       | National Health and Nutrition Examination Survey | Khảo sát sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia            |

| <b>Chữ viết tắt</b>                   | <b>Tiếng Anh</b>                                    | <b>Tiếng Việt</b>                            |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>NKF</b>                            | National Kidney Foundation                          | Quỹ Thận học quốc gia Hoa Kỳ                 |
| <b>OD</b>                             | Optical Density                                     | Mật độ quang học                             |
| <b>OPG</b>                            | Osteoprotegerin                                     |                                              |
| <b>PD</b>                             | Peritoneal Dialysis                                 | Lọc màng bụng / Thẩm phân phúc mạc           |
| <b>PINP</b>                           | Procollagen Type I N-terminal Propeptide            | Propeptide đầu N của Procollagen typ I       |
| <b>PKD</b>                            | Polycystic Kidney Disease                           | Bệnh thận đa nang                            |
| <b>PTH</b>                            | Parathyroid Hormone                                 | Hormon tuyến cận giáp                        |
| <b>RAAS</b>                           | Renin-Angiotensin-Aldosterone System                | Hệ thống renin-angiotensin-aldosteron        |
| <b>RANK</b>                           | Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B        | Thụ thể hoạt hóa yếu tố nhân kappa-B         |
| <b>RANKL</b>                          | Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand | Phối tử thụ thể hoạt hóa yếu tố nhân kappa-B |
| <b>ROD</b>                            | Renal Osteodystrophy                                | Loạn dưỡng xương do thận                     |
| <b>SD</b>                             | Standard Deviation                                  | Độ lệch chuẩn                                |
| <b>t-ALP</b>                          | Total Alkaline Phosphatase                          | Phosphatase kiềm toàn phần                   |
| <b>TBXĐ</b>                           |                                                     | Toàn bộ xương đùi                            |
| <b>THA</b>                            |                                                     | Tăng huyết áp                                |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b>        | Tumor Necrosis Factor-alpha                         | Yếu tố hoại tử u alpha                       |
| <b>TRAP</b>                           | Tartrate-Resistant Acid Phosphatase                 | Phosphatase acid kháng tartrat               |
| <b>T-score</b>                        |                                                     | Chỉ số T (điểm T)                            |
| <b>UACR</b>                           | Urine Albumin-to-Creatinine Ratio                   | Tỷ số albumin/creatinin nước tiểu            |
| <b>VDR</b>                            | Vitamin D Receptor                                  | Thụ thể vitamin D                            |
| <b>WHO</b>                            | World Health Organization                           | Tổ chức Y tế Thế giới                        |
| <b>Wnt/<math>\beta</math>-catenin</b> | Wingless-related integration site $\beta$ -catenin  | Con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin     |
| <b>XĐ</b>                             |                                                     | Xương đùi                                    |
| <b>Z-score</b>                        |                                                     | Chỉ số Z (điểm Z)                            |

## DANH MỤC BẢNG

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 .....                                                              | 5  |
| Bảng 2.1. Các giai đoạn của BTM theo MLCT ước tính .....                                                                        | 32 |
| Bảng 2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn khoáng xương theo KDOQI 2003 .....                                                      | 45 |
| Bảng 2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương theo WHO 1994 .....                                                                  | 49 |
| Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu .....                                                             | 57 |
| Bảng 3.2. Một số đặc điểm lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu .....                                                           | 58 |
| Bảng 3.3. Một số xét nghiệm huyết học, sinh hoá trên bệnh nhân BTM .....                                                        | 59 |
| Bảng 3.4. Nồng độ urê, creatinin và MLCT của đối tượng nghiên cứu .....                                                         | 59 |
| Bảng 3.5. Các chỉ số khoáng xương trên bệnh nhân BTM .....                                                                      | 60 |
| Bảng 3.6. Mật độ xương ở bệnh nhân BTM tại các vị trí đo .....                                                                  | 62 |
| Bảng 3.7. Tỷ lệ loãng xương theo WHO dựa vào mật độ xương tại từng vị trí .....                                                 | 64 |
| Bảng 3.8. Nồng độ sclerostin huyết thanh của đối tượng nghiên cứu .....                                                         | 65 |
| Bảng 3.9. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm tuổi ở bệnh nhân BTM .....                                                   | 67 |
| Bảng 3.10. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm tăng huyết áp .....                                                         | 68 |
| Bảng 3.11. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm rối loạn canxi hiệu chỉnh ...                                               | 68 |
| Bảng 3.12. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm rối loạn phospho .....                                                      | 69 |
| Bảng 3.13. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm rối loạn tích CaxP .....                                                    | 69 |
| Bảng 3.14. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm rối loạn PTH .....                                                          | 70 |
| Bảng 3.15. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm rối loạn 25(OH)D .....                                                      | 70 |
| Bảng 3.16. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo số rối loạn khoáng xương đồng thời<br>trên bệnh nhân BTM .....                   | 71 |
| Bảng 3.17. Mối tương quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với một số yếu tố<br>lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn .....     | 75 |
| Bảng 3.18. Mối tương quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với một số yếu tố<br>cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn ..... | 76 |
| Bảng 3.19. Tương quan giữa sclerostin và các chỉ số khoáng xương trên bệnh nhân<br>BTM .....                                    | 77 |
| Bảng 3.20. Tương quan giữa sclerostin và mật độ xương tại CSTL .....                                                            | 78 |

|                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 3.21. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM chung.....                                               | 79 |
| Bảng 3.22. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM giai đoạn G3-4 .....                                     | 81 |
| Bảng 3.23. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM giai đoạn G5ND .....                                     | 82 |
| Bảng 3.24. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM giai đoạn G5HD .....                                     | 84 |
| Bảng 3.25. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM giai đoạn G5PD.....                                      | 86 |
| Bảng 3.26. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến giữa sclerostin huyết thanh (biến độc lập) với MĐX và T-score, Z-score tại các vị trí đo ở bệnh nhân BTM giai đoạn G5HD.....             | 87 |
| Bảng 3.27. Hồi quy logistic đơn biến giữa tình trạng loãng xương tại toàn bộ xương đùi theo WHO 1994 (biến phụ thuộc) và nồng độ sclerostin (biến độc lập) ở bệnh nhân bệnh thận mạn..... | 88 |

## DANH MỤC HÌNH

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Hình 1.1. Biểu hiện lâm sàng của xơ cứng xương .....                               | 14 |
| Hình 1.2. Hình ảnh lâm sàng của các bệnh nhân van Buchem .....                     | 14 |
| Hình 1.3. Cấu trúc không gian 3 chiều của sclerostin .....                         | 16 |
| Hình 1.4. Các yếu tố ức chế con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin .....         | 17 |
| Hình 1.5. Sơ đồ tóm tắt các bất thường sinh hóa và xương trong bệnh thận mạn ..... | 19 |
| Hình 1.6. Cơ chế tác dụng của romosozumab .....                                    | 21 |

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Biểu đồ 3.1. Phân bố số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời ở bệnh nhân BTM .....                                            | 61 |
| Biểu đồ 3.2. Chỉ số T-score và Z-score ở bệnh nhân bệnh thận mạn .....                                                         | 63 |
| Biểu đồ 3.3. Nồng độ sclerostin huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo các giai đoạn bệnh thận mạn.....                     | 66 |
| Biểu đồ 3.4. Nồng độ sclerostin huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo giới tính ...                                        | 66 |
| Biểu đồ 3.5. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo tình trạng loãng xương dựa vào T-score theo tiêu chuẩn WHO 1994 tại CSTL..... | 72 |
| Biểu đồ 3.6. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo tình trạng loãng xương dựa vào T-score theo tiêu chuẩn WHO 1994 tại CXĐ ..... | 72 |
| Biểu đồ 3.7. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo tình trạng loãng xương dựa vào T-score theo tiêu chuẩn WHO 1994 tại TBXĐ..... | 73 |
| Biểu đồ 3.8. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo chỉ số Z-score tại CSTL.....                                                  | 73 |
| Biểu đồ 3.9. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo chỉ số Z-score tại CXĐ .....                                                  | 74 |
| Biểu đồ 3.10. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo chỉ số Z-score tại TBXĐ.....                                                 | 74 |

## MỞ ĐẦU

### 1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Bệnh thận mạn (BTM) là một trong những thách thức y tế hàng đầu hiện nay, với số người mắc gia tăng nhanh chóng cùng gánh nặng bệnh tật, tử vong và chi phí điều trị lớn đối với người bệnh cũng như hệ thống y tế. Theo nghiên cứu Gánh nặng bệnh tật toàn cầu (Global Burden of Disease Study - GBD), số người từ 20 tuổi trở lên mắc BTM tăng từ khoảng 378 triệu vào năm 1990 lên khoảng 788 triệu vào năm 2023, tức hơn gấp đôi sau hơn ba thập kỷ [1]. BTM tiến triển gây ra nhiều biến chứng, trong đó các rối loạn khoáng và xương làm giảm đáng kể chất lượng cuộc sống cũng như góp phần làm tăng nguy cơ tử vong cho bệnh nhân BTM. Năm 2005, Tổ chức cải thiện kết cục toàn cầu về bệnh thận (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) thống nhất sử dụng thuật ngữ rối loạn khoáng và xương trong bệnh thận mạn (Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD). Đây là hội chứng mang tính hệ thống, phản ánh sự mất cân bằng của chuyển hóa khoáng chất và xương ở người mắc BTM, với ba nhóm biểu hiện có thể xuất hiện đơn lẻ hoặc phối hợp. Thứ nhất là rối loạn nồng độ các chất điều hòa chuyển hóa xương - khoáng bao gồm canxi, phospho, hormone tuyến cận giáp (Parathyroid hormone, PTH) và vitamin D. Thứ hai là bất thường về cấu trúc và chức năng xương, thể hiện ở tốc độ chu chuyển, mức độ khoáng hóa, thể tích, sự tăng trưởng và độ bền của xương. Thứ ba là canxi hóa ngoài xương, tức lắng đọng canxi bất thường ở thành mạch máu hoặc các mô mềm khác [2].

Những tiến bộ gần đây trong nghiên cứu sinh học phân tử và chuyển hóa tế bào xương đã làm sáng tỏ vai trò trung tâm của con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin (Wingless-related integration site/ $\beta$ -catenin) đối với sự biệt hóa, tăng sinh, sống còn và trưởng thành của tế bào tạo xương [3]. Trong mạng lưới điều hòa này, sclerostin là glycoprotein do tế bào xương tiết ra, được mã hóa bởi gene *SOST*, và là chất đối kháng nội sinh của con đường Wnt/ $\beta$ -catenin. Sclerostin gắn đặc hiệu với đồng thụ thể LRP5/6 trên bề mặt tế bào, qua đó ngăn cản quá trình truyền tín hiệu nội bào, từ đó ức chế sự biệt hóa và hoạt động của tế bào tạo xương, làm chậm lại quá trình tạo xương mới [4].

Trong CKD-MBD, giảm mật độ xương và loãng xương là biểu hiện thường gặp, có thể dẫn đến gãy xương, tàn phế và suy giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống. Nhiều nghiên cứu gần đây ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh tăng ở bệnh nhân BTM, có liên quan chặt chẽ với mức độ suy giảm chức năng thận, các rối loạn chuyển hóa khoáng xương, sự thay đổi mật độ xương và tình trạng vôi hóa mạch máu [5], [6]. Trong bối cảnh đó, các kháng thể đơn dòng kháng sclerostin (như romosozumab), với cơ chế kìm hãm kích thích tạo xương và ức chế hủy xương, được xem là một hướng điều trị mới. Hướng này đặc biệt có ý nghĩa vì bisphosphonate, vốn là nhóm thuốc thường hay được lựa chọn trong điều trị loãng xương, bị hạn chế khi sử dụng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Tuy nhiên, cho đến nay, dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn của nhóm thuốc kháng sclerostin ở bệnh nhân BTM, đặc biệt ở giai đoạn muộn và giai đoạn lọc máu, vẫn còn hạn chế [7], [8], [9], [10]. Do đó, cần hiểu rõ hơn đặc điểm sclerostin ở nhóm bệnh nhân này trước khi cân nhắc ứng dụng điều trị trên lâm sàng.

Xuất phát từ những cơ sở khoa học nêu trên, việc khảo sát nồng độ sclerostin huyết thanh và làm rõ mối liên quan của nó với các rối loạn khoáng xương, mật độ xương ở bệnh nhân BTM trở nên hết sức cần thiết, góp phần tạo dựng nền tảng khoa học cho định hướng ứng dụng liệu pháp kháng sclerostin trên nhóm đối tượng đặc thù này. Phần lớn các nghiên cứu hiện có chỉ khảo sát từng nhóm riêng lẻ, hoặc BTM chưa lọc máu, hoặc lọc máu chu kỳ, hoặc lọc màng bụng. Dữ liệu so sánh đồng thời nồng độ sclerostin giữa các nhóm này trong cùng một quần thể còn rất hạn chế, đặc biệt tại Việt Nam và khu vực Đông Nam Á. Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành đề tài: ***“Nghiên cứu nồng độ sclerostin huyết thanh và mối liên quan với một số rối loạn khoáng xương, mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn”***.

## **2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU**

*1. Xác định nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 chưa lọc máu, bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ và lọc màng bụng, so với nhóm chứng có chức năng thận bình thường.*

*2. Khảo sát các mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với một số đặc điểm của bệnh thận mạn, các rối loạn khoáng xương và mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn.*

### **3. Ý NGHĨA KHOA HỌC**

Nghiên cứu cung cấp những dữ liệu đầu tiên tại Việt Nam về nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân BTM giai đoạn 3-5 chưa lọc máu, lọc máu chu kỳ và lọc màng bụng, bổ sung cho cơ sở dữ liệu trong nước về dấu ấn sinh học tiềm năng này trong CKD-MBD. Phân tích mối liên quan giữa sclerostin với các đặc điểm của BTM, rối loạn khoáng xương và mật độ xương góp phần làm rõ cơ chế bệnh sinh của CKD-MBD, đồng thời là dữ liệu nền cho các nghiên cứu tiếp theo về giá trị của sclerostin ở nhóm bệnh nhân này.

### **4. Ý NGHĨA THỰC TIỄN**

Thứ nhất, nghiên cứu cung cấp dữ liệu mô tả ban đầu về nồng độ sclerostin huyết thanh ở các nhóm bệnh nhân BTM tại Việt Nam, gợi ý vai trò của sclerostin như một chỉ điểm sinh học trong đánh giá CKD-MBD và làm cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn về giá trị theo dõi bệnh của chỉ điểm này.

Thứ hai, mối liên quan giữa nồng độ sclerostin với các rối loạn khoáng xương và mật độ xương có thể giúp nhận diện những đặc điểm lâm sàng cần lưu ý ở bệnh nhân có nguy cơ rối loạn xương nặng hơn. Việc xác định các yếu tố liên quan đến sclerostin theo từng nhóm có thể góp phần định hướng chiến lược theo dõi CKD-MBD phù hợp với từng giai đoạn bệnh, tuy vẫn cần các nghiên cứu tiến cứu và can thiệp để xác nhận giá trị lâm sàng của sclerostin trong quản lý CKD-MBD.

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. RỐI LOẠN KHOÁNG VÀ XƯƠNG TRONG BỆNH THẬN MẠN**

##### **1.1.1. Tổng quan về bệnh thận mạn**

Bệnh thận mạn (BTM) là một khái niệm bệnh học đã có lịch sử hơn 150 năm. Ngay từ những năm 1830 - 1840, hội chứng lâm sàng và sinh hóa đặc trưng của bệnh lý này đã được ghi nhận và mô tả lần đầu tiên dưới tên gọi tăng urê máu mạn, sau đó được biết đến rộng rãi hơn với tên gọi bệnh Bright (Mal de Bright). Trải qua gần hai thế kỷ, cùng với sự phát triển vượt bậc của khoa học và kỹ thuật y học hiện đại, cơ chế bệnh sinh của BTM ngày càng được làm sáng tỏ, mở đường cho nhiều biện pháp điều trị suy thận mạn (STM) hiệu quả hơn. Tuy nhiên, do bản chất là một quá trình bệnh lý tiến triển kéo dài, BTM vẫn để lại những ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe người bệnh thông qua hàng loạt biến chứng mạn tính, đặc biệt khi việc phát hiện, chẩn đoán và can thiệp điều trị chậm trễ. Về mặt bản chất, suy thận mạn được xem là hậu quả tất yếu của quá trình bệnh thận mạn tính, khi số lượng cầu thận hoạt động chức năng suy giảm dần theo thời gian, kéo theo sự sụt giảm từng bước chức năng thận nói chung. Chính vì vậy, xu hướng y học hiện nay đã có sự thay đổi quan trọng trong cách tiếp cận thuật ngữ: Bệnh thận mạn được xem là khái niệm bao trùm, toàn diện, trong khi suy thận mạn chỉ phản ánh một giai đoạn hoặc một khía cạnh cụ thể nằm trong tiến trình chung của bệnh thận mạn.

Theo hướng dẫn của KDIGO 2012, BTM được xác định khi có sự thay đổi về cấu trúc hoặc thay đổi về chức năng thận kéo dài từ 3 tháng trở lên, do bất kỳ nguyên nhân nào gây ra và ảnh hưởng đến sức khỏe [11]:

- Thay đổi chức năng: Mức lọc cầu thận (MLCT) giảm xuống dưới 60ml/phút/1,73m<sup>2</sup> diện tích cơ thể được đo bằng các chất ngoại sinh (MLCT đo lường) hoặc ước tính từ các công thức dựa vào chất nội sinh (MLCT ước tính).

- Thay đổi cấu trúc: Có thương tổn hoặc hư hỏng cấu trúc thận, phát hiện trực tiếp trên tiêu bản sinh thiết thận; hoặc được phát hiện gián tiếp thông qua sự hiện diện của albumin/protein trong nước tiểu, thay đổi tế bào và/hoặc cặn lắng nước tiểu, thăm dò hình ảnh, rối loạn nước điện giải hoặc các bất thường có nguồn gốc từ ống thận; hoặc có tiền sử ghép thận.

Để chẩn đoán xác định BTM chỉ cần có 1 điều kiện duy nhất trong số 2 nhóm điều kiện nêu trên và những bệnh nhân có chỉ điểm dấu thương tổn hoặc hư hỏng ở thận cũng được chẩn đoán là bệnh thận mạn kể cả khi có  $MLCT > 60\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$  diện tích cơ thể.

Trong những năm gần đây, một số nghiên cứu đã đặt vấn đề xem xét lại tiêu chí giảm  $MLCT < 60\text{ ml/phút}/1,73\text{ m}^2$  da, và đề xuất áp dụng ngưỡng  $MLCT$  theo nhóm tuổi. Cụ thể, một số tác giả đề nghị sử dụng ngưỡng  $< 45\text{ ml/phút}/1,73\text{ m}^2$  đối với người trên 65 tuổi và  $< 75\text{ ml/phút}/1,73\text{ m}^2$  đối với người dưới 40 tuổi, do các ngưỡng này phản ánh sự thay đổi nguy cơ tử vong ở từng nhóm tuổi [12]. Cách tiếp cận này có thể hạn chế tình trạng chẩn đoán quá mức BTM ở người cao tuổi khi không có các dấu hiệu tổn thương thận khác, đồng thời phù hợp với đặc điểm bệnh thường tiến triển chậm hơn ở nhóm này. Ngược lại, ở người trẻ tuổi, việc nâng ngưỡng chẩn đoán cho phép phát hiện BTM sớm hơn.

**Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 [11]**

*(Bất kỳ chỉ dấu nào tồn tại > 3 tháng)*

| Tiêu chuẩn                                                                                  | Các đặc điểm của tiêu chuẩn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Chỉ dấu thương tổn hoặc hư hỏng ở thận (<math>\geq 1</math> trong các biểu hiện sau)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Albumin niệu (<math>AER \geq 30\text{ mg}/24\text{ giờ}</math>; <math>ACR \geq 30\text{ mg/g}</math> [<math>\geq 3\text{ mg}/\text{mmol}</math>])</li> <li>Bất thường cặn lắng nước tiểu (trụ niệu)</li> <li>Rối loạn điện giải hoặc rối loạn khác do rối loạn ống thận</li> <li>Bất thường về mô học thận</li> <li>Bất thường về cấu trúc thận phát hiện qua chẩn đoán hình ảnh</li> <li>Tiền sử ghép thận</li> </ul> |
| <b>Giảm mức lọc cầu thận (MLCT)</b>                                                         | $MLCT < 60\text{ml/ phút}/1,73\text{m}^2$ da                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Tiêu chuẩn chẩn đoán BTM nêu trên tiếp tục được giữ nguyên trong hướng dẫn cập nhật KDIGO 2024, các thay đổi trong phiên bản 2024 chủ yếu liên quan đến phương pháp ước tính mức lọc cầu thận, phân tầng nguy cơ tiến triển bệnh và các phương pháp điều trị mới [13].

### **1.1.2. Rối loạn khoáng xương và mật độ xương do bệnh thận mạn**

#### ***1.1.2.1. Lịch sử và định nghĩa rối loạn khoáng xương trong bệnh thận mạn***

Mối liên quan giữa bệnh thận và các bất thường về xương được lần đầu mô tả vào năm 1883 bởi Lucas khi đề xuất thuật ngữ “còi xương thận” (renal rickets) ở những bệnh nhân có albumin niệu và biến dạng xương [14]. Năm 1930, Bauer và cộng sự đã mô tả mối liên quan giữa tổn thương xương là viêm xương xơ nang (osteitis fibrosa cystica) và bệnh tuyến cận giáp trên cơ sở quan sát các bệnh nhân có các rối loạn xương do nội tiết [15]. Vào những năm 1940, Liu và Chu lần đầu tiên đưa ra thuật ngữ loạn dưỡng xương do thận (Renal Osteodystrophy - ROD) để thay thế cho cách gọi trước đó là "còi xương thận" [16]. Theo định nghĩa của các tác giả, ROD là tên gọi chung cho nhóm các rối loạn xương có biểu hiện tương tự còi xương (rickets), nhuyễn xương (osteomalacia) hoặc viêm xương xơ nang (osteitis fibrosa cystica), nhưng có nguồn gốc từ BTM. Trước khi liệu pháp lọc máu trở nên phổ biến, viêm xương xơ hóa và loạn dưỡng xương hỗn hợp là hai thể bệnh xương chiếm ưu thế ở bệnh nhân BTMGĐC trong thập niên 1960-1970, trong khi nhuyễn xương chỉ gặp ở một tỷ lệ nhỏ [17]. Tuy nhiên, bệnh nhuyễn xương đã trở thành một vấn đề lớn sau khi bắt đầu lọc máu do nhiễm độc nhôm ở một số trung tâm lọc máu [18]. Sau đó, tỷ lệ xuất hiện các biến chứng này đã giảm nhanh chóng nhờ sự cải tiến trong hệ thống lọc nước.

Cơ chế chuyển hóa cốt lõi của bệnh là tình trạng giảm hấp thu canxi, xảy ra do thận suy giảm chức năng dẫn đến tăng tích lũy phospho trong cơ thể. Đáng chú ý, mặc dù vitamin D có vai trò thúc đẩy hấp thu canxi và mang lại hiệu quả trong điều trị còi xương hay nhuyễn xương thông thường, nhưng trong bối cảnh ROD, việc bổ sung vitamin D không tạo ra đáp ứng chuyển hóa hay lâm sàng có ý nghĩa, cho thấy cơ chế bệnh sinh của ROD phức tạp hơn và không thể giải quyết đơn thuần bằng liệu pháp vitamin D [16].

Sự xuất hiện của “giả thuyết đánh đổi” (trade-off hypothesis) của Bricker và Slatopolsky đã cung cấp cái nhìn sâu sắc hơn về cơ chế bệnh sinh của ROD [19]. Theo giả thuyết này, khi số lượng cầu thận giảm dần trong tiến trình BTM, cơ thể kích hoạt các cơ chế bù trừ, nổi bật là tăng tiết PTH như một đáp ứng thích nghi trước tình trạng ứ đọng phospho [20]. Bằng chứng thực nghiệm đến từ nghiên cứu trên chó

trưởng thành khỏe mạnh, được giảm dần số lượng cầu thận có kiểm soát để tạo quá trình chuyển từ chức năng thận bình thường sang suy thận tiến triển. Ở mỗi mức suy giảm chức năng thận, các tác giả đo MLCT, mức bài tiết phospho qua thận và nồng độ PTH huyết thanh. Ở nhóm duy trì khẩu phần phospho 1200 mg/ngày, khi MLCT giảm, thận tăng bài tiết phospho và nồng độ PTH tăng hơn 20 lần so với ban đầu. Ngược lại, ở nhóm hạn chế phospho dưới 100 mg/ngày, với mức giảm MLCT tương đương, bài tiết phospho qua thận thay đổi không đáng kể và PTH không tăng. Kết quả này cho thấy cơ chế điều hòa bài tiết phospho của thận giữ vai trò trung tâm trong sinh bệnh học cường cận giáp thứ phát và góp phần thúc đẩy tiến triển của STM [20].

Năm 2003, Quỹ Thận học quốc gia Hoa Kỳ (National Kidney Foundation - NKF), dù không đưa vào hướng dẫn chính thức, đã đề xuất định nghĩa loạn dưỡng xương do thận là nhóm rối loạn xương xuất hiện hoặc nặng thêm do BTM, dẫn đến xương giòn, gãy xương, rối loạn chuyển hóa khoáng chất và các biểu hiện ngoài xương [2]. Tuy nhiên, định nghĩa này chưa bao quát đầy đủ các bất thường chuyển hóa khoáng chất, tổn thương xương và ngoài xương nên chưa được chấp nhận rộng rãi. Vì vậy, tại hội nghị đồng thuận lần thứ hai năm 2005, KDIGO đã đưa ra thuật ngữ rối loạn khoáng và xương trong bệnh thận mạn (CKD-MBD) với phạm vi rộng hơn [2]. CKD-MBD được định nghĩa là rối loạn hệ thống về chuyển hóa khoáng chất và xương do BTM, biểu hiện bằng một hoặc nhiều dấu hiệu sau: (i) bất thường về canxi, phospho, hormone tuyến cận giáp hoặc vitamin D; (ii) bất thường về chu chuyển xương, khoáng hóa, thể tích, tăng trưởng hoặc độ chắc của xương; (iii) vôi hóa mạch máu hoặc mô mềm khác [2]. Định nghĩa này được quốc tế chấp nhận và tạo thuận lợi cho việc so sánh giữa các nghiên cứu về CKD-MBD.

Tóm lại, sự khác nhau giữa định nghĩa về rối loạn khoáng và xương ở bệnh thận mạn (CKD-MBD) và loạn dưỡng xương do thận (ROD) là:

- Rối loạn khoáng và xương ở bệnh thận mạn (CKD-MBD): Là rối loạn về chuyển hoá xương và khoáng chất được biểu hiện bằng:
  - + Bất thường về canxi, phospho, PTH và vitamin D.
  - + Bất thường về khoáng xương và thể tích xương.

- + Vôi hoá mạch máu và mô mềm khác và lắng đọng canxi thành mạch máu.
- Loạn dưỡng xương do thận (ROD): Chỉ giới hạn là các bất thường về xương trong BTM, cụ thể:
  - + Rối loạn hình thái xương.
  - + Thành phần xương bất thường trên mô hình sinh thiết xương.

#### **1.1.2.2. Cơ chế rối loạn khoáng và xương trong bệnh thận mạn**

##### ***Vai trò trung tâm của phospho và trục FGF-23 - Klotho***

Sự suy giảm chức năng thận làm giảm khả năng bài tiết phospho qua thận, tạo ra xu hướng tăng phospho máu tiềm tàng. Đây là điểm khởi phát kinh điển của vòng bệnh lý CKD-MBD theo quan điểm được Slatopolsky và cộng sự mô tả lần đầu vào năm 1971 [20]. Tuy nhiên, trong vài năm qua, hiểu biết của chúng ta về cơ chế điều hòa sinh lý của cân bằng khoáng chất đã có những bước tiến đáng kể. Một trong những đột phá quan trọng nhất là việc xác định yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (Fibroblast Growth Factor 23 - FGF-23) và vai trò của nó như một yếu tố điều hòa then chốt đối với chuyển hóa phospho và 1,25-dihydroxyvitamin D. FGF-23 thực hiện chức năng sinh học bằng cách gắn kết với thụ thể đặc hiệu của nó với sự hiện diện của Klotho như một đồng yếu tố [21]. FGF-23 tác động chủ yếu lên thận để tăng cường bài tiết phospho qua nước tiểu và ức chế tổng hợp 1,25-dihydroxyvitamin D, qua đó điều tiết gián tiếp sự tiết hormone cận giáp (PTH). Ngoài ra, FGF-23 còn tác động trực tiếp lên tuyến cận giáp để làm giảm tổng hợp và tiết PTH. Ở bệnh nhân BTM, nồng độ FGF-23 tăng dần để bù trừ cho tình trạng ứ đọng phospho, nhưng nồng độ FGF-23 cao này lại không đủ khả năng ức chế sự tiết PTH, đặc biệt trong bối cảnh urê máu cao. Bên cạnh tác động lên thận, FGF-23 còn ức chế mạnh enzyme  $1\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1) và kích hoạt 24-hydroxylase (CYP24A1), làm giảm tổng hợp 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol). Hậu quả là giảm hấp thu canxi tại ruột, gây hạ canxi máu, tín hiệu kích thích tiết PTH [21].

Ở giai đoạn tiến triển của BTM, biểu hiện Klotho trên tuyến cận giáp bị suy giảm đáng kể, làm mất khả năng ức chế PTH của FGF-23. Hiện tượng kháng FGF-23 này tạo ra vòng xoáy bệnh lý tự khuếch đại, trong đó FGF-23 tiếp tục tăng nhưng không còn kiểm chế được cường cận giáp, góp phần thúc đẩy tiến triển của rối loạn khoáng xương [21].

### ***Thiếu hụt calcitriol và vai trò khởi phát sớm rối loạn khoáng xương***

Một điểm đáng chú ý về mặt lâm sàng là tình trạng thiếu hụt calcitriol xuất hiện trước cả 2 rối loạn tăng phospho máu và hạ canxi máu ở giai đoạn sớm BTM. Levin và cộng sự vào năm 2007 ghi nhận tình trạng thiếu hụt  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  hiện diện ở cả những bệnh nhân có  $\text{MLCT} > 80 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$ , trong khi canxi và phospho huyết thanh vẫn duy trì trong giới hạn bình thường cho đến khi  $\text{MLCT}$  giảm xuống dưới  $40 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$ , gợi ý thiếu hụt calcitriol là rối loạn khoáng chất xuất hiện sớm nhất trong tiến trình của BTM [22].

Cơ chế giải thích hiện tượng này bao gồm: (1) Giảm khối lượng tế bào ống thận chức năng làm suy giảm hoạt tính CYP27B1; (2) Tăng FGF-23 sớm, ngay cả khi phospho huyết thanh còn bình thường, có thể ức chế hydroxyl hóa vitamin D; và (3) tích lũy các độc tố urê ức chế enzym tổng hợp calcitriol [22]. Calcitriol đóng vai trò ức chế trực tiếp phiên mã gen PTH thông qua thụ thể vitamin D (VDR) tại nhân tế bào cận giáp. Do đó, sự sụt giảm calcitriol dẫn đến mất ức chế phiên mã PTH mRNA, làm tăng tổng hợp và tiết PTH ngay cả khi canxi và phospho huyết thanh còn trong giới hạn bình thường.

### ***Cường cận giáp thứ phát***

Cường cận giáp thứ phát là hệ quả tất yếu của sự hội tụ ba tín hiệu kích thích tuyến cận giáp: Tăng phospho máu, giảm calcitriol và hạ canxi máu. Khi chức năng thận suy giảm, tải lượng phospho được lọc qua cầu thận giảm dần, dẫn đến giảm bài tiết phosphat niệu và hình thành xu hướng ứ đọng phospho trong huyết thanh. Để bù trừ, các tế bào xương (osteocyte) và tế bào tạo xương (osteoblast) nhận tín hiệu tăng phospho và đáp ứng bằng cách tăng tổng hợp FGF-23, đóng vai trò điều hòa trung tâm trong cân bằng phospho. FGF-23 tác động lên ống lượn gần thận thông qua việc gắn kết với thụ thể FGFR1, với  $\alpha\text{Klotho}$  đóng vai trò đồng thụ thể bắt buộc, từ đó ức chế biểu hiện kênh đồng vận chuyển  $\text{NaPi2a}$  và  $\text{NaPi2c}$ , thúc đẩy bài tiết phospho niệu và hạn chế sự tích lũy phospho trong máu [23].

Tuy nhiên, BTM không chỉ làm tăng FGF-23 mà còn làm giảm sản xuất Klotho, đồng yếu tố thiết yếu để FGF-23 phát huy tác dụng. Khi Klotho suy giảm, hiệu quả của FGF-23 bị hạn chế dần, và đến giai đoạn muộn của bệnh, cơ chế bù trừ này không

còn đủ khả năng duy trì cân bằng phospho, dẫn đến tình trạng tăng phospho máu thực sự. Tăng phospho máu lại kích thích sản xuất thêm FGF-23, tạo nên một vòng khuếch đại bệnh lý. Ngoài ra, cả  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  và PTH cũng góp phần kích thích tổng hợp FGF-23, liên kết trực tiếp điều hòa phospho với các rối loạn về vitamin D và cường cận giáp thứ phát trong bệnh cảnh CKD-MBD [23]. Các liệu pháp mới nhắm vào trục FGF-23 - Klotho đang được xem là hướng tiếp cận tiềm năng trong điều trị CKD-MBD. Trong BTM, sự tăng kéo dài của FGF-23 kết hợp với giảm biểu hiện Klotho góp phần gây rối loạn chuyển hóa phospho, giảm hoạt hóa vitamin D và thúc đẩy cường cận giáp thứ phát. Liệu pháp Klotho tái tổ hợp và kháng thể kháng FGF-23 được phát triển nhằm điều hòa lại trục này, qua đó cải thiện cân bằng khoáng chất. Ngoài ra, Klotho còn có tác dụng chống oxy hóa và chống viêm, góp phần hạn chế vôi hóa mạch máu trong CKD-MBD [24], [25].

#### ***Hệ quả trên xương, loãng xương trong bệnh thận mạn***

Năm 1983, Sherald và cộng sự đã đề xuất một phân loại loạn dưỡng xương do thận dựa trên kết quả đo hình thái xương (histomorphometry bone), bao gồm bệnh chu chuyển xương cao, bệnh chu chuyển xương thấp và loạn dưỡng xương do tăng urê huyết hỗn hợp [26]. Cụ thể là:

- Bệnh xương chu chuyển cao: Tình trạng này dẫn đến tăng tỷ lệ hủy xương và tạo xương, là hậu quả trực tiếp của tình trạng PTH tăng cao kéo dài. Cường cận giáp thứ phát là nguyên nhân chính của chứng loạn dưỡng xương thận [26]. Hình ảnh mô học xương chiếm ưu thế là viêm xương xơ nang, là hậu quả bệnh xương chu chuyển cao do cường cận giáp thứ phát. Bệnh xương chu chuyển cao gây ra những tổn thương xương nghiêm trọng thông qua cơ chế tái tạo xương diễn ra quá nhanh và mất kiểm soát. Cụ thể, hủy cốt bào phá hủy xương với tốc độ vượt trội, trong khi tạo cốt bào cố gắng bắt kịp bằng cách tăng tốc tạo xương mới để bù đắp. Tuy nhiên, do cả hai quá trình đều diễn ra quá vội vàng, xương mới được tạo ra không có đủ thời gian để khoáng hóa hoàn toàn, khiến chất lượng xương kém đi dù khối lượng xương nhìn bề ngoài có thể không giảm. Hệ quả là xương trở nên giòn, dễ gãy và mất khả năng chịu lực bình thường. Về lâu dài, sự hoạt động quá mức và kéo dài của cả hai loại tế bào xương còn gây ra các tổn thương cục bộ và tình trạng xơ hóa trong tủy xương, làm xương ngày càng mất đi tính toàn vẹn cấu trúc [24].

- Bệnh xương chu chuyển thấp: Chủ yếu là bệnh nhuyễn xương và bệnh xương bất sản, cả hai đều gặp ở bệnh nhân BTMGĐC [26]. Các yếu tố đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh là:

+ Bệnh nhuyễn xương: Nhiễm độc kim loại nặng, chủ yếu là nhôm, có thể dẫn đến rối loạn chức năng của cả tế bào tạo xương và tế bào hủy xương. Nhuyễn xương là một bất thường trong quá trình khoáng hóa xương, do rối loạn chức năng của tế bào tạo xương dẫn đến dư thừa chất nền xương không được khoáng hóa tích tụ lại. Các kim loại khác có liên quan bao gồm sắt và cadmium.

+ Bệnh xương bất sản: Cơ chế bệnh sinh của bệnh xương bất sản chủ yếu xoay quanh việc ức chế PTH, dẫn đến chu chuyển xương thấp và khoáng hóa xương không đầy đủ nhưng không tích tụ chất nền xương dư thừa, ngược với bệnh nhuyễn xương.

Tác động của bệnh xương chu chuyển là làm suy giảm khả năng chịu đựng của xương và tăng nguy cơ gãy xương, ngay cả ở những bệnh nhân có MDX bình thường hoặc thậm chí cao hơn bình thường. Do quá trình tái tạo xương gần như bị đình trệ, các vi gãy xương tích lũy dần theo thời gian mà không được sửa chữa, khiến xương ngày càng trở nên giòn và dễ gãy khi chịu lực tác động.

- Loạn dưỡng xương do tăng urê huyết hỗn hợp (Mixed uremic osteodystrophy - MUO): Bao gồm tập hợp của bệnh xương chu chuyển cao (viêm xương xơ nang) và bệnh xương chu chuyển thấp với bất thường khoáng hóa (bệnh nhuyễn xương) [26].

Loãng xương liên quan bệnh thận mạn (CKD-associated osteoporosis):

Ở bệnh nhân BTM, cách tiếp cận truyền thống dựa trên khái niệm loạn dưỡng xương do thận (ROD) bộc lộ nhiều hạn chế trong đánh giá và quản lý nguy cơ gãy xương. Việc tập trung vào trục PTH - canxi - phospho chủ yếu phản ánh chu chuyển xương, trong khi bỏ sót các yếu tố khác của chất lượng xương như vi cấu trúc, khoáng hóa và đặc tính mô, vốn đóng góp đáng kể vào độ bền xương và nguy cơ gãy xương. Trong khi đó, loãng xương được định nghĩa là tình trạng giảm độ bền xương do suy giảm cả số lượng lẫn chất lượng xương. ROD thực chất cũng là rối loạn toàn diện của độ bền xương, làm tăng nguy cơ gãy xương độc lập với mật độ xương (MDX), do đó chồng lấp đáng kể với phổ bệnh loãng xương. Trên cơ sở này, đồng thuận KDIGO 2025 đề xuất thuật ngữ "loãng xương liên quan bệnh thận mạn" nhằm hợp nhất ROD

và loãng xương trong một khung bệnh sinh thống nhất, phản ánh đầy đủ tác động của BTM lên xương. Cách tiếp cận này nhấn mạnh việc cá thể hóa điều trị theo từng khiếm khuyết cụ thể về chất lượng xương, thay vì áp dụng phác đồ chuẩn hóa như trong loãng xương sau mãn kinh [27]. Mặc dù các bất thường về xương và nguy cơ gãy xương gia tăng ở bệnh nhân BTM, các yếu tố nguy cơ loãng xương theo khuyến cáo của WHO vẫn chưa được xác định rõ trên đối tượng này. Loãng xương ở bệnh nhân BTM bao gồm nhiều dạng rối loạn chu chuyển xương khác nhau, có thể gặp ở cả chu chuyển xương thấp, bình thường hoặc cao, với đặc trưng là bề xương mỏng, mất liên tục và suy giảm cấu trúc xương. Các yếu tố sinh bệnh kinh điển của loãng xương như giảm hormone sinh dục (estrogen), bất động kéo dài và sử dụng glucocorticoid cũng hiện diện ở nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên, các rối loạn sinh hóa liên quan đến ROD được xem là yếu tố quyết định.

Đo hấp thụ tia X năng lượng kép (Dual-energy Xray Absorptiometry - DXA) hiện là phương pháp chuẩn để chẩn đoán loãng xương và được WHO công nhận là tiêu chuẩn vàng [28]. Mặc dù DXA chỉ cho phép đo MĐX theo diện tích ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) chứ không đánh giá được mật độ thể tích như chụp cắt lớp vi tính định lượng (QCT), KDIGO 2017 vẫn khuyến cáo sử dụng DXA để đánh giá MĐX ở bệnh nhân BTM nhờ các bằng chứng mới về lợi ích của phương pháp này. Đây là điểm khác biệt so với KDIGO 2009 [29]. Ở bệnh nhân BTM giai đoạn nặng, kết hợp DXA với các dấu ấn chu chuyển xương như  $\beta$ -crosslaps, procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP) và tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b) giúp phân biệt loãng xương đơn thuần với rối loạn xương do thận [30]. Sinh thiết xương là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định và phân biệt loãng xương với các bệnh xương khác ở bệnh nhân BTM, nhưng còn nhiều hạn chế trong thực hành thường quy [31].

Chỉ định đo MĐX theo ISCD 2023 (The International Society for Clinical Densitometry) [32]:

- Phụ nữ từ 65 tuổi và nam giới từ 70 tuổi trở lên.
- Phụ nữ sau mãn kinh dưới 65 tuổi, phụ nữ giai đoạn chuyển tiếp mãn kinh và nam giới dưới 70 tuổi có yếu tố nguy cơ khối lượng xương thấp: cân nặng thấp, tiền sử gãy xương, sử dụng thuốc nguy cơ cao, hoặc mắc bệnh lý liên quan đến mất xương.

- Người trưởng thành có gãy xương do chấn thương nhẹ.
- Người trưởng thành mắc bệnh lý hoặc đang dùng thuốc liên quan đến khối lượng xương thấp hoặc mất xương.

• Bất kỳ đối tượng nào đang được cân nhắc điều trị bằng thuốc, đang điều trị (để theo dõi đáp ứng), hoặc chưa điều trị nhưng có bằng chứng mất xương có thể dẫn đến chỉ định điều trị.

- Phụ nữ ngừng liệu pháp estrogen.

Chống chỉ định: Không có chống chỉ định tuyệt đối. Các chống chỉ định tương đối bao gồm [33]:

- Vừa tiêm thuốc cản quang đường tiêu hóa hoặc chất phóng xạ; phụ nữ có thai.
- Vẹo cột sống, thoái hóa nặng, biến dạng do gãy xương hoặc có vật liệu lạ (implant, dụng cụ y khoa) tại vùng đo.
- Bệnh nhân không thể giữ đúng tư thế hoặc nằm yên trong suốt quá trình đo.
- BMI quá cao hoặc quá thấp làm giảm độ chính xác; QCT có thể là phương án thay thế.

## **1.2. SCLEROSTIN HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG TRONG BỆNH THẬN MẠN**

### **1.2.1. Đại cương về sclerostin và vai trò của sclerostin với hệ xương**

#### ***1.2.1.1. Đại cương về sclerostin***

##### ***Lịch sử phát hiện và cơ sở di truyền***

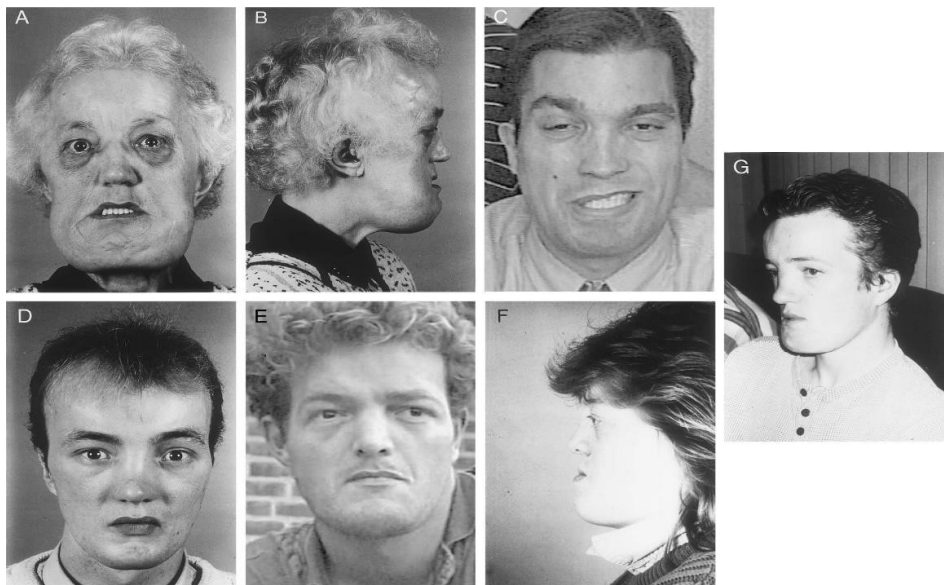
Vào những năm 1950, bệnh xơ cứng xương (sclerosteosis) và bệnh van Buchem, hai bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường hiếm gặp được đặc trưng bởi sự phát triển quá mức của xương tiến triển, lần đầu tiên được mô tả. Bệnh van Buchem được mô tả lần đầu vào năm 1955 tại Hà Lan, đặc trưng bởi dày xương lan tỏa, chủ yếu ở hộp sọ và xương hàm, thường gây chèn ép dây thần kinh sọ nhưng không kèm theo tầm vóc thấp [34]. Xơ cứng xương được Truswell mô tả muộn hơn vào năm 1958, là một bệnh di truyền lặn hiếm gặp, biểu hiện bằng tăng khối lượng xương rất nặng, tầm vóc cao bất thường, dính ngón (syndactyly) và có nguy cơ tử vong do tăng áp lực nội sọ, chèn ép thân não tại lỗ chẩm [34].



**Hình 1.1. Biểu hiện lâm sàng của xơ cứng xương [35]**

*A: Bệnh nhân người Nam Phi trưởng thành với các đặc điểm điển hình như phì đại xương hàm dưới, liệt mặt và điếc.*

*B: Phim X-quang nghiêng hộp sọ của bệnh nhân cho thấy tình trạng tăng sản xương (hyperostosis) lan rộng ở vòm sọ và nền sọ.*



**Hình 1.2. Hình ảnh lâm sàng của các bệnh nhân van Buchem [36]**

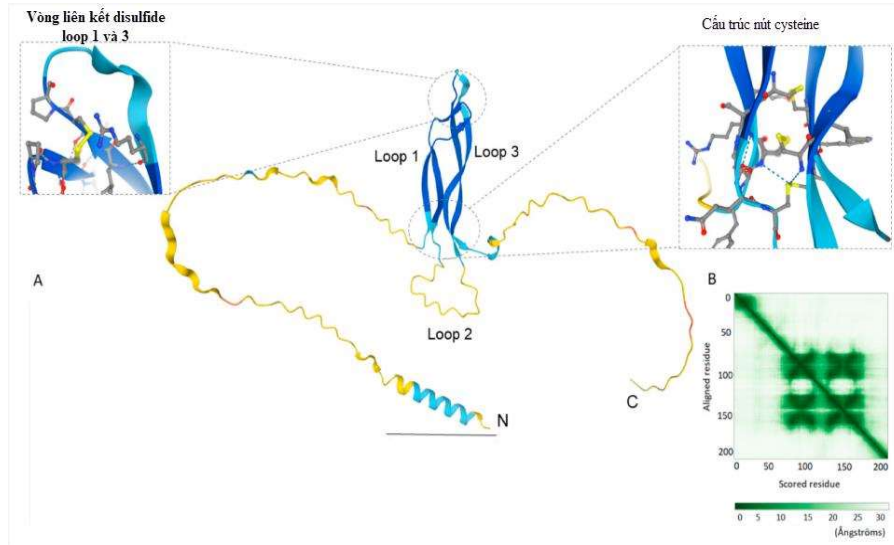
Năm 2001, Brunkow và cộng sự lần đầu tiên xác định gen *SOST* là nguyên nhân di truyền của xơ cứng xương, đồng thời chứng minh gen này mã hóa sclerostin, một protein do tế bào xương (osteocyte) trưởng thành tiết ra [35]. Các nghiên cứu sau đó cho thấy bệnh van Buchem liên quan đến giảm biểu hiện sclerostin nhưng không do

đột biến trực tiếp ở gen *SOST*. Nguyên nhân là do mất một đoạn khoảng 52 kb ở vùng điều hòa phía sau (downstream) của gen, làm suy giảm tổng hợp sclerostin. Ngược lại, xơ cứng xương có bệnh cảnh nặng hơn, không chỉ tăng tạo xương mà còn kèm dính ngón (syndactyly), do các đột biến vô nghĩa của gen *SOST*. Mặc dù khác nhau về cơ chế đột biến, hai bệnh có nhiều điểm tương đồng về lâm sàng và hình ảnh X-quang, gợi ý cùng bắt nguồn từ bất thường của một gen. Thật vậy, các nghiên cứu phân tích liên kết gen đã xác nhận cả hai bệnh đều liên quan đến cùng một locus trên nhiễm sắc thể 17q12-q21 [37].

### ***Cấu trúc gen *SOST* và sclerostin***

Gen *SOST* mã hóa sclerostin, một glycoprotein tiền chất gồm 213 axit amin, có các vị trí glycosyl hóa kiểu N. Sau khi cắt bỏ peptide tín hiệu (khoảng 23 axit amin), protein trưởng thành dài khoảng 190 axit amin (khoảng 22 kDa) được tiết ra [35]. Sclerostin được biểu hiện đặc hiệu ở tế bào xương (osteocyte) trong mô xương trưởng thành [38]. Protein này thuộc họ DAN (differential screening-selected gene aberrative in neuroblastoma) [35]. Cấu trúc gồm lõi trung tâm dạng nút cystine (cystine-knot) hình thành từ các cầu nối disulfide, từ đó tách ra ba vòng lặp (loop 1, 2 và 3), hai đầu N và C là các vùng linh hoạt, không có cấu trúc bậc hai ổn định [39]. Sclerostin giàu các axit amin mang điện tích dương như lysine và arginine, góp phần vào tương tác với các thụ thể và proteoglycan trên bề mặt tế bào [40].

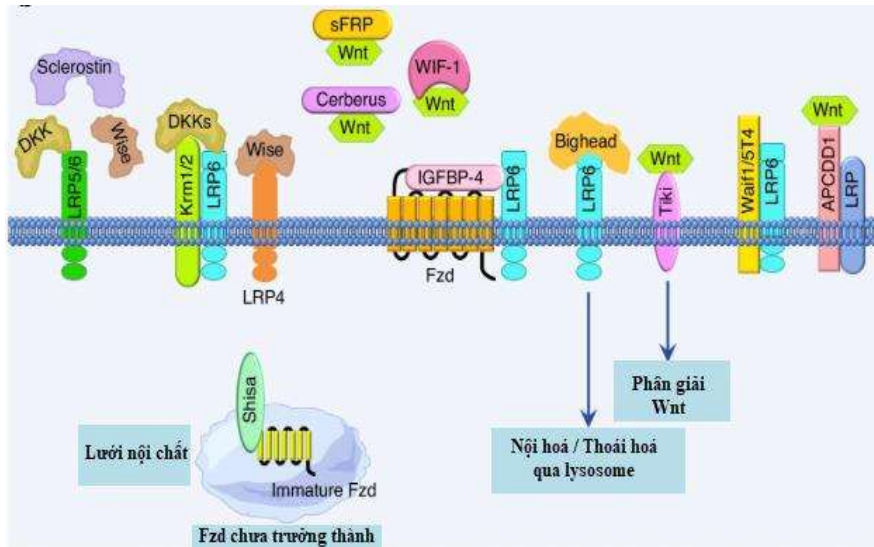
Về chức năng cấu trúc, các vùng mang điện tích dương ở vòng lặp số 2 của sclerostin có thể gắn và tương tác với các miền B-propeller mang điện tích âm của các đồng thụ thể Wnt là LRP5 và LRP6 [41]. LRP5 là thụ thể Wnt đầu tiên được xác định có vai trò quan trọng trong quá trình hình thành xương [42]. Những nghiên cứu sau đó cho thấy LRP5 và LRP6 có cấu trúc rất tương đồng, với mức độ giống nhau cao về trình tự axit amin, đặc biệt ở miền ngoại bào và miền nội bào, nên có nhiều đặc điểm chức năng chung trong truyền tín hiệu Wnt. Ngoài ra, LRP4 đóng vai trò chất hỗ trợ (facilitator) giúp sclerostin ức chế Wnt hiệu quả hơn [43].



**Hình 1.3. Cấu trúc không gian 3 chiều của sclerostin [44]**

#### **1.2.1.2. Vai trò của sclerostin trong chuyển hoá xương**

Một tiến bộ quan trọng trong hiểu biết của chúng ta về sinh học xương trong vài năm gần đây là việc phát hiện ra vai trò của tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin trong xương. Thuật ngữ Wnt/ $\beta$ -catenin dùng để chỉ con đường tín hiệu Wnt hoạt hóa qua protein  $\beta$ -catenin. Sclerostin (do gen *SOST* mã hóa) chủ yếu được tiết ra từ các tế bào xương trưởng thành và chúng đóng vai trò ức chế con đường tín hiệu Wnt cùng với Dkk-1 [45]. Sclerostin thực hiện chức năng này bằng cách gắn vào đồng thụ thể LRP5/6, từ đó ngăn cản Wnt hoạt hóa các gen đích [46]. Khi Wnt gắn lên thụ thể, quá trình phân hủy  $\beta$ -catenin bị ức chế, làm  $\beta$ -catenin tích lũy và đi vào nhân để điều hòa phiên mã. Vì vậy, cụm Wnt/ $\beta$ -catenin mô tả trực tiếp tín hiệu trung tâm của con đường Wnt phụ thuộc  $\beta$ -catenin. Tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin được kích hoạt khi protein Wnt gắn vào bộ thụ thể trên bề mặt tế bào, gồm thụ thể Frizzled và các đồng thụ thể LRP5/6. Sự gắn kết này giúp ổn định  $\beta$ -catenin, cho phép protein này di chuyển vào nhân và kích hoạt các gen đích. Tóm lại, con đường truyền tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin đóng vai trò như chất trung gian quan trọng của quá trình tạo xương sinh lý, sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình biệt hoá, tăng sinh, thích nghi và tạo xương của nguyên bào xương.



**Hình 1.4. Các yếu tố ức chế con đường tín hiệu Wnt/β-catenin [47]**

#### *Sclerostin trong quá trình tái tạo xương*

Tái tạo xương là quá trình sinh lý diễn ra liên tục trong suốt cuộc đời, đóng vai trò thiết yếu trong việc duy trì tính toàn vẹn cấu trúc và cân bằng nội môi của hệ xương. Quá trình này được điều phối bởi sự phối hợp chặt chẽ giữa các tế bào tạo xương (osteoblast) và tế bào hủy xương (osteoclast), diễn ra tuần tự qua các giai đoạn được kiểm soát chặt chẽ. Theo đó, sự tương tác cân bằng giữa tế bào tạo xương và tế bào hủy xương là điều kiện cần thiết cho quá trình tái tạo xương.

Osteoprotegerin (OPG) là một trong những phân tử đích phiên mã của con đường tín hiệu Wnt/β-catenin. OPG hoạt động như một thụ thể môi nhũ, cạnh tranh gắn kết với phối tử của thụ thể hoạt hóa yếu tố nhân kappa B (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand - RANKL) và ngăn cản RANKL tương tác với thụ thể hoạt hóa yếu tố nhân kappa B (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B - RANK) trên bề mặt tế bào tiền hủy xương, qua đó ức chế quá trình biệt hóa và hoạt hóa tế bào hủy xương. Khi con đường Wnt/β-catenin bị bất hoạt trong tế bào tạo xương, biểu hiện OPG giảm xuống, dẫn đến tăng tỷ lệ RANKL/OPG. Sự mất cân bằng này tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình biệt hóa tế bào hủy xương và tăng cường hủy xương. Ngược lại, sự kích hoạt con đường Wnt/β-catenin trong tế bào tạo xương làm tăng biểu hiện OPG, từ đó trung hòa RANKL và hạn chế hoạt động hủy xương. Theo cơ chế này, sclerostin, được tiết ra từ tế bào xương trưởng thành (osteocyte), thông qua việc ức chế con đường Wnt/β-catenin

trong tế bào tạo xương, làm giảm biểu hiện OPG và nghiêng cán cân RANKL/OPG theo hướng kích hoạt tế bào hủy xương. Như vậy, ngoài tác động trực tiếp ức chế tạo xương, sclerostin còn gián tiếp thúc đẩy quá trình hủy xương thông qua trục OPG/RANKL/RANK [40]. Chính vì vậy, các kháng thể trung hòa sclerostin thể hiện hiệu quả kép, vừa thúc đẩy hình thành xương mới, vừa làm giảm các chỉ dấu sinh học của hủy xương.

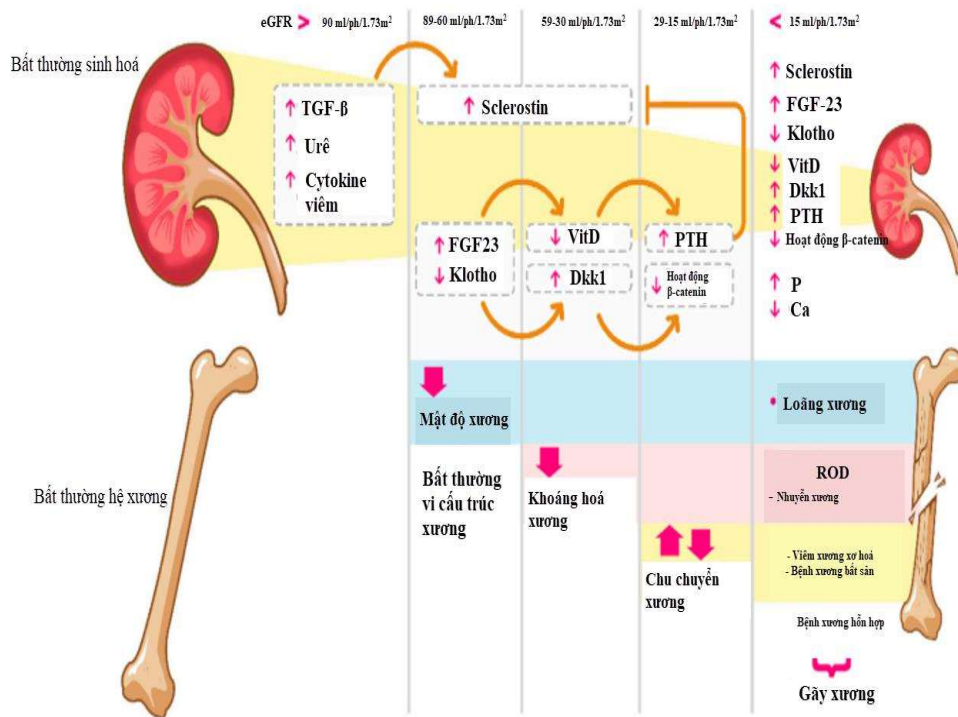
Tổng kết lại, sclerostin, một loại glycoprotein do tế bào xương trưởng thành tiết ra, đóng vai trò là yếu tố điều hòa ức chế trung tâm của quá trình tái tạo xương theo cơ chế kép và đồng thời: Ức chế trực tiếp tạo xương thông qua phong tỏa con đường Wnt/ $\beta$ -catenin trong tế bào tạo xương và kích hoạt gián tiếp hủy xương thông qua giảm OPG và tăng RANKL tự do trong trục OPG/RANKL/RANK [40]. Ở người khỏe mạnh, sclerostin đóng vai trò then chốt trong việc duy trì cân bằng nội môi xương thông qua điều hòa sự cân bằng giữa quá trình tạo xương và hủy xương. Tuy nhiên, các đột biến trong gen *SOST* hoặc sự biểu hiện bất thường của sclerostin có thể phá vỡ sự cân bằng này, dẫn đến nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau. Cụ thể, bao gồm các rối loạn đặc trưng bởi tình trạng tạo xương quá mức như xơ cứng xương và bệnh van Buchem, cũng như các tình trạng liên quan đến mất xương như loãng xương, từ đó nhấn mạnh tầm quan trọng của sclerostin đối với hệ xương.

### **1.2.2. Sclerostin và rối loạn khoáng xương, mật độ xương ở bệnh thận mạn**

Loạn dưỡng xương do thận (Renal osteodystrophy - ROD) là biểu hiện tại xương của hội chứng CKD-MBD, đặc trưng bởi rối loạn chu chuyển xương, khoáng hóa và cấu trúc xương, liên quan chặt chẽ với mất cân bằng canxi - phospho, thiếu hụt vitamin D và cường cận giáp thứ phát. Trong cơ chế bệnh sinh này, PTH giữ vai trò trung tâm thông qua kích thích biểu hiện RANKL tại tế bào tạo xương và tế bào xương trưởng thành, từ đó hoạt hóa tế bào hủy xương và thúc đẩy hủy xương. Tuy nhiên, những nghiên cứu gần đây cho thấy cơ chế bệnh sinh của CKD-MBD không chỉ phụ thuộc vào PTH mà còn liên quan mật thiết đến các yếu tố có nguồn gốc từ tế bào xương, đặc biệt là sclerostin - một chất ức chế mạnh con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin [48]. Các nghiên cứu trên mô hình chuột cho thấy sự tăng biểu hiện sclerostin và ức chế tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin xuất hiện rất sớm trong tiến triển CKD-MBD, trước cả thay đổi của PTH, FGF-23 cũng như các tổn thương xương và tim mạch đặc trưng. Số lượng tế bào

xương dương tính với sclerostin chỉ tăng thoáng qua rồi giảm dần khi cường cận giáp tiến triển nặng hơn, gợi ý rằng sclerostin có thể tham gia sớm vào cơ chế bệnh sinh của loạn dưỡng xương do thận và chịu sự điều hòa ngược bởi PTH [49].

Ngoài ra, sclerostin được cho là tham gia vào các vòng phản hồi điều hòa những chỉ số sinh hóa trong CKD-MBD. Sự phối hợp phức tạp giữa các yếu tố điều hòa chuyển hóa khoáng trong cơ thể như FGF-23, PTH và calcitriol với các cơ chế điều hòa tại mô xương như HNF4 $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 và sclerostin cho thấy CKD-MBD là một rối loạn bệnh sinh phức tạp, liên quan đồng thời đến cả toàn thân và mô xương [50].



**Hình 1.5. Sơ đồ tóm tắt các bất thường sinh hóa và xương trong bệnh thận mạn [51]**

Do vậy, sclerostin hiện được xem là một yếu tố điều hòa quan trọng trong trục chuyển hóa khoáng - xương ở bệnh thận mạn (CKD-MBD). Với vai trò ức chế con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin, sclerostin làm giảm hình thành xương và góp phần vào tình trạng suy giảm khối lượng xương thường gặp ở bệnh nhân BTM. Đồng thời, sclerostin dường như tham gia vào các vòng phản hồi sinh hóa ở bệnh nhân BTM. Ngoài ra, sclerostin còn có tác động gián tiếp lên tế bào ống lượn gần, ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp vitamin D. Khi chức năng thận suy giảm, nồng độ sclerostin tăng

do giảm thải trừ và tăng sản xuất từ xương, từ đó góp phần làm nặng thêm tình trạng giảm tạo xương, tăng FGF-23, rối loạn vitamin D và mất cân bằng nội môi khoáng. Vì vậy, sclerostin không chỉ là một dấu ấn sinh học mà còn là một mắt xích quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của CKD-MBD.

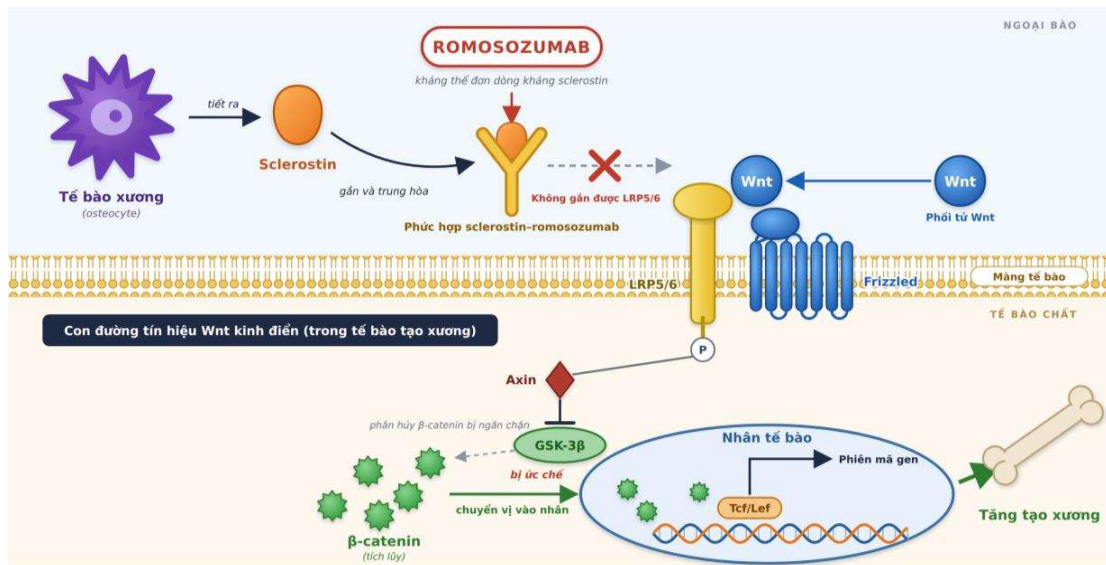
Bên cạnh vai trò trong chuyển hóa xương - khoáng, các bằng chứng gần đây cho thấy sclerostin còn chịu sự điều hòa bởi môi trường viêm mạn tính và rối loạn miễn dịch đặc trưng trong BTM [52], [53]. Tình trạng tăng cytokine tiền viêm như TNF- $\alpha$  và IL-6, cùng với hoạt hóa đại thực bào và các đường tín hiệu viêm nội bào như NF- $\kappa$ B và NLRP3 inflammasome, không chỉ thúc đẩy hủy xương và vôi hóa mạch máu mà còn có thể ảnh hưởng đến trục Wnt/ $\beta$ -catenin thông qua điều hòa biểu hiện sclerostin. Đồng thời, các yếu tố như độc tố urê huyết và loạn khuẩn hệ vi sinh đường ruột tiếp tục khuếch đại đáp ứng viêm hệ thống, tạo nên một mạng lưới tương tác phức tạp giữa miễn dịch - xương - mạch máu, trong đó sclerostin đóng vai trò như một nút điều hòa trung gian [52], [53].

Vai trò của con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin trong quá trình hình thành, phát triển và duy trì hằng định xương đã được chứng minh rõ ràng. Sự giảm hoạt tính  $\beta$ -catenin làm tăng hình thành tế bào hủy xương và tăng hủy xương, trong khi tăng hoạt tính  $\beta$ -catenin thúc đẩy tăng sinh và biệt hóa tế bào tạo xương. Do đó, sclerostin với vai trò là chất ức chế quan trọng của con đường này, giữ vị trí then chốt trong cơ chế bệnh sinh của loãng xương và CKD-MBD, đồng thời là cầu nối giữa rối loạn chuyển hóa khoáng chất và môi trường viêm mạn tính trong BTM.

### **1.2.3. Vai trò của kháng thể kháng sclerostin trong điều trị loãng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn**

Điều trị loãng xương ở bệnh nhân BTM, nhất là khi mức lọc cầu thận suy giảm nặng hoặc đã lọc máu, còn nhiều hạn chế do các thuốc chống loãng xương hiện có bị giới hạn chỉ định hoặc thiếu dữ liệu ở nhóm này, và kháng thể kháng sclerostin nổi lên như một hướng tiếp cận mới, trong đó romosozumab là thuốc đầu tiên được đưa vào thực hành lâm sàng. Romosozumab là một kháng thể đơn dòng có khả năng gắn kết đặc hiệu và trung hòa sclerostin, với cơ chế tác động kép: Vừa thúc đẩy hình thành xương, vừa đồng thời ức chế quá trình hủy xương. Điểm khác biệt cốt lõi trong cơ chế của romosozumab so với các liệu pháp chống loãng xương trước đây là khả năng kích thích tạo xương theo cơ chế mô hình hóa (modeling-based), tức tạo xương mới trực tiếp

trên bề mặt xương mà không cần chu trình hủy xương - tạo xương (remodeling) như các thuốc đồng hóa xương khác. Các nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh rằng kháng thể kháng sclerostin kích hoạt đồng thời quá trình tạo xương bằng cách thúc đẩy sự chuyển đổi tế bào lót xương thành tế bào tạo xương hoạt động, đồng thời tạo ra cân bằng xương dương tại các đơn vị tái cấu trúc. Song song đó, bề mặt hủy xương bị thu hẹp, liên quan đến giảm tỷ lệ RANKL/OPG, giảm biểu hiện *Csfl* (Colony Stimulating Factor 1) và tăng *Wisp1* (Wnt1-inducible signaling pathway protein 1), từ đó hạn chế sự hình thành và hoạt động của tế bào hủy xương [54].



**Hình 1.6. Cơ chế tác dụng của romosozumab [55]**

Năm 2021, một nghiên cứu quan sát tại Nhật Bản đánh giá hiệu quả của romosozumab ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ (LMCK) trên 96 bệnh nhân điều trị và 55 bệnh nhân chứng. Sau 12 tháng tiêm dưới da 210 mg mỗi 4 tuần, MĐX tại cột sống thắt lưng (CSTL) và cổ xương đùi (CXĐ) tăng có ý nghĩa thống kê (lần lượt +13,2%,  $p < 0,0001$  và +7,1%,  $p = 0,0091$ ), trong khi nhóm chứng không ghi nhận thay đổi. Các dấu ấn tạo xương BAP và P1NP tăng trong giai đoạn đầu rồi giảm dần. Tỷ lệ gãy xương và biến cố tim mạch tương đương giữa hai nhóm. Kết quả này gợi ý rằng romosozumab có hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân loãng xương LMCK, tuy nhiên nghiên cứu có hạn chế do thiết kế không ngẫu nhiên có đối chứng, cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi ngắn [8].

Phân tích các nghiên cứu ARCH và FRAME của Miller và cộng sự trên phụ nữ sau mãn kinh có loãng xương kèm BTM giai đoạn nhẹ đến trung bình cho thấy romosozumab vượt trội hơn giả dược (FRAME) và alendronate (ARCH) về cải thiện MĐX sau 12 tháng. Romosozumab giảm nguy cơ gãy xương có ý nghĩa thống kê so với giả dược, bất kể mức độ suy giảm chức năng thận. Tác dụng phụ tương đương giữa các nhóm và chức năng thận duy trì ổn định trong suốt thời gian theo dõi [7]. Trên bệnh nhân BTM, một nghiên cứu phân tích gộp của Chih-Hsuan Wung và cộng sự cho kết luận rằng bisphosphonates, PTH analogs, denosumab và thuốc kháng sclerostin đều giúp giảm nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân BTM có loãng xương, tuy nhiên ghi nhận các thuốc kháng sclerostin có hiệu quả cao nhất trong giảm gãy xương, còn PTH analogs cho cải thiện MĐX tốt nhất [10].

Bên cạnh những ưu điểm vượt trội đó, các nghiên cứu phân tích dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng như ARCH, BRIDGE và FRAME kết hợp các nghiên cứu di truyền và phân tích quan sát của Shi-Hsun Chiu và cộng sự kết luận rằng mặc dù hiệu quả tăng MĐX và giảm nguy cơ gãy xương là đáng kể, việc sử dụng các thuốc kháng sclerostin có thể đi kèm với các bất lợi về tim mạch, đặc biệt ở những bệnh nhân có sẵn yếu tố nguy cơ tim mạch như BTM, ĐTĐ hoặc tiền sử bệnh tim mạch do sclerostin đóng vai trò ức chế khoáng hóa tương tự trong xương và mạch máu, việc ức chế nó có khả năng thúc đẩy quá trình khoáng hóa mạch, từ đó làm tăng nguy cơ vôi hóa mạch máu [9], [48].

Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, công bố năm 2026 của Lianzhi Chen và cộng sự đã đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp kháng thể kháng sclerostin trong điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh. Kết quả cho thấy kháng thể kháng sclerostin làm tăng MĐX có ý nghĩa thống kê tại CSTL và XD sau 6 và 12 tháng, so với giả dược, alendronate và teriparatide. So với denosumab, thuốc cho hiệu quả tăng MĐX vượt trội tại CSTL, nhưng không khác biệt tại XD. Về tính an toàn, tỷ lệ biến cố bất lợi thấp hơn alendronate, cao hơn teriparatide và không khác biệt so với giả dược hoặc denosumab; nghiên cứu không ghi nhận tăng nguy cơ biến cố tim mạch. Các tác giả kết luận rằng kháng thể kháng sclerostin có hiệu quả rõ rệt trong tăng MĐX, đặc biệt tại CSTL, với tính an toàn chấp nhận được và có tiềm năng ứng dụng trong điều trị loãng xương sau mãn kinh [56].

Bên cạnh các liệu pháp kháng sclerostin hiện có như romosozumab, những hướng tiếp cận mới đang được nghiên cứu nhằm tối ưu hóa hiệu quả và độ an toàn, đặc biệt trong bối cảnh BTM, nơi nguy cơ tim mạch vốn đã tăng cao [57]. Một nghiên cứu thực nghiệm được công bố gần đây của tác giả Bingna Zhou và cộng sự sử dụng aptamer nhắm vào vùng vòng lặp 3 (loop3) của sclerostin cho thấy khả năng cải thiện đáng kể MDX, cấu trúc vi mô và độ bền xương, với hiệu quả tương đương các thuốc điều trị loãng xương hiện nay như alendronate hay teriparatide [58]. Đáng chú ý, liệu pháp này còn cải thiện chức năng và cấu trúc cơ, gợi ý vai trò điều hòa của sclerostin trên trục xương - cơ. Về cơ chế, các aptamer này làm giảm nồng độ sclerostin và hoạt hóa con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin, từ đó thúc đẩy quá trình tạo xương. Quan trọng hơn, nghiên cứu không ghi nhận các tác dụng bất lợi trên tim mạch, bao gồm không có thay đổi về mô học tim, các dấu ấn sinh học tim mạch hay các chỉ số viêm. Phát hiện này đặc biệt có ý nghĩa trong bối cảnh các liệu pháp kháng sclerostin hiện nay, như romosozumab, vẫn còn những lo ngại liên quan đến nguy cơ tim mạch.

Một nghiên cứu công bố năm 2026 góp phần củng cố thêm cơ sở phân tử cho tính an toàn tim mạch của các liệu pháp nhắm vào vòng lặp loop3 [59]. Kết quả nghiên cứu ghi nhận vị trí vòng lặp loop 3 của sclerostin gắn đặc hiệu với LRP4 trên nguyên bào xương, đóng vai trò như một "điểm neo" làm tăng cường ái lực gắn kết của sclerostin với LRP6, từ đó ức chế tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin, khác biệt với vị trí vòng lặp loop2, vốn là đích tác động của romosozumab và cũng được cho là vùng liên quan đến hiệu ứng bảo vệ tim mạch của sclerostin. Trên mô hình chuột giảm tải cơ học, việc phong bế chọn lọc tương tác loop3-LRP4 (thông qua đột biến Lrp4m hoặc peptide LRP4-Pep) cho thấy hiệu quả ngăn ngừa mất xương tương đương với chuột bất hoạt Lrp4 tại nguyên bào xương. Đáng chú ý, trong khi bất hoạt hoàn toàn gen *Sost* (*Sost*-knockout) hoặc điều trị romosozumab làm tăng rõ rệt độ cứng thành động mạch, thì ức chế chọn lọc loop3 lại không gây ra tác dụng bất lợi này trên hệ tim mạch. Mặc dù vậy, cần lưu ý rằng đây là nghiên cứu trên mô hình động vật, do đó các kết quả này cần được xác nhận thêm qua các thử nghiệm lâm sàng ở người, đặc biệt trên quần thể bệnh nhân BTM trong tương lai. Tuy nhiên, những dữ liệu ban đầu này cho thấy các liệu pháp nhắm trúng đích sclerostin thế hệ mới, như aptamer, có

thể mở ra hướng tiếp cận điều trị tiềm năng và an toàn hơn trong quản lý loãng xương và rối loạn xương - cơ ở bệnh nhân CKD-MBD trong tương lai.

#### **1.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ sclerostin huyết thanh**

##### ***1.2.4.1. Các yếu tố làm tăng nồng độ sclerostin huyết thanh***

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ sclerostin huyết thanh chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố nhân trắc, chuyển hóa và nội tiết. Về các đặc điểm nhân khẩu học, nồng độ sclerostin huyết thanh tăng theo tuổi và cao hơn ở nam giới so với nữ giới, điều này có liên quan đến khối lượng xương và ảnh hưởng của hormone giới tính [60]. Tình trạng giảm vận động hoặc bất động kéo dài làm tăng sclerostin huyết thanh do thiếu kích thích cơ học lên xương, nghiên cứu trên nam giới khỏe mạnh cho thấy nồng độ sclerostin tăng đáng kể sau 90 ngày nằm bất động hoàn toàn [61]. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy nồng độ sclerostin tăng đáng kể ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 so với nhóm chứng khỏe mạnh, và có tương quan thuận với thời gian mắc bệnh cũng như nồng độ HbA1c, góp phần vào chất lượng xương kém và nguy cơ gãy xương tăng cao ở nhóm bệnh nhân này [62], [63].

##### ***1.2.4.2. Các yếu tố làm giảm nồng độ sclerostin huyết thanh***

Hoạt động thể lực và tập luyện, đặc biệt là các bài tập kháng lực và tập nhảy, có tác dụng giảm nồng độ sclerostin huyết thanh thông qua kích thích cơ học lên xương, nghiên cứu can thiệp cho thấy nồng độ sclerostin giảm đáng kể sau 12 tháng tập luyện kháng lực hoặc tập nhảy ở nam giới có khối lượng xương thấp [64]. Bên cạnh đó, một nghiên cứu cắt ngang trên 79 phụ nữ sau mãn kinh từ 65 tuổi trở lên cho thấy nồng độ sclerostin huyết thanh cao hơn ở nhóm có thiếu cơ (sarcopenia) so với nhóm không có thiếu cơ có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,036$ ), đồng thời có liên quan nghịch với lực bóp tay ( $r = -0,298$ ;  $p = 0,008$ ) nhưng không tương quan với khối lượng cơ tay chân [65]. PTH có tác dụng ức chế mạnh biểu hiện gen *SOST* và giảm nồng độ sclerostin [66]. Estrogen có vai trò điều hòa giảm sclerostin ở phụ nữ, do đó thiếu hụt estrogen sau mãn kinh có liên quan đến tăng nồng độ sclerostin huyết thanh và tăng nguy cơ loãng xương [67]. Ngoài ra, vitamin D ở nồng độ sinh lý phù hợp có tác dụng điều hòa giảm sclerostin, nghiên cứu lâm sàng cho thấy bổ sung vitamin D làm giảm nồng độ sclerostin huyết thanh ở phụ nữ thiếu vitamin D [68].

#### **1.2.4.3. Trong lọc máu**

- Lọc máu chu kỳ: Sclerostin là một glycoprotein có khối lượng phân tử khoảng 22–22,5 kDa, do đó có khả năng đi qua các màng lọc high-flux (HF) thông thường. Nghiên cứu của Bernhard O và cộng sự ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh giảm rõ rệt trong quá trình lọc máu (từ 71,4 pmol/L xuống 43,5 pmol/L;  $p < 0,0001$ ). Đồng thời, ở những bệnh nhân có nồng độ sclerostin trước lọc cao, chất này cũng được phát hiện trong dịch lọc [69]. Đối với màng lọc medium cut-off (MCO), nghiên cứu của Kim và cộng sự cho thấy hiệu quả loại bỏ các phân tử trung bình có kích thước lớn liên quan đến vôi hóa mạch máu, bao gồm FGF-23, OPG và sclerostin, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với màng lọc HF [70]. Nghiên cứu của Elsayed và cộng sự (2020) cho thấy phương thức thẩm tách siêu lọc máu (Hemodiafiltration - HDF) giúp giảm đáng kể nồng độ sclerostin huyết thanh và hiệu quả này vượt trội so với lọc máu high-flux. Cụ thể, sau 3 tháng điều trị HDF (3 lần/tuần), tỷ lệ giảm sclerostin trung bình tăng từ  $24,72 \pm 10,34\%$  lên  $30,34 \pm 12,22\%$ , trong khi ở nhóm high-flux chỉ đạt  $18,97 \pm 7,87\%$  và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,015$ ) [71]. Trong khi đó, cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào trực tiếp khảo sát khả năng lọc sclerostin qua màng lọc low-flux. Về mặt lý thuyết, do màng lọc low-flux có kích thước lỗ màng nhỏ hơn đáng kể so với màng HF, với ngưỡng thanh thải  $\beta_2$ -microglobulin dưới 10 mL/phút, khả năng loại bỏ các phân tử trung bình lớn như sclerostin (~22–22,5 kDa) qua loại màng này được xem là không đáng kể. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng màng lọc low-flux với phương pháp lọc máu HD standard (hemodialysis) trên bệnh nhân LMCK, do đó nồng độ sclerostin huyết thanh đo được có thể phản ánh chủ yếu tình trạng sản xuất và tích lũy sinh học của chất này trong cơ thể, mà ít chịu ảnh hưởng bởi yếu tố thanh thải qua màng lọc.

- Lọc màng bụng: Dựa trên các bằng chứng khoa học hiện có, khả năng sclerostin qua màng bụng trong LMB vẫn chưa được chứng minh rõ ràng. Về mặt lý thuyết, sclerostin tồn tại dưới nhiều dạng khối lượng phân tử khác nhau trong huyết thanh, bao gồm dạng monomer khoảng 22-24 kDa và các dạng oligomer như dimer 54 kDa, cũng như các dạng 47 kDa và 70 kDa [72]. Theo mô hình ba lỗ rỗng của màng phúc mạc, có ba loại lỗ rỗng với kích thước khác nhau: lỗ siêu nhỏ

(ultrasmall pores) với bán kính 4-6 Å chủ yếu là aquaporin-1, lỗ nhỏ (small pores) với bán kính 40-55 Å chiếm khoảng 99% diện tích, và lỗ lớn (large pores) với bán kính khoảng 250 Å chỉ chiếm dưới 0,5% tổng diện tích lỗ rỗng [73]. Do đó, về mặt lý thuyết, sclerostin dạng monomer có thể đi qua lỗ lớn của màng phúc mạc, trong khi các dạng dimer và oligomer lớn hơn sẽ gặp nhiều khó khăn hơn. Trên thực tế, một nghiên cứu cắt ngang trên 74 bệnh nhân LMB được thực hiện tại Nhật Bản đã ghi nhận sclerostin có thể được phát hiện trong dịch thẩm phân phúc mạc, cho thấy khả năng được thải trừ qua con đường này [74]. Tuy nhiên, các dữ liệu hiện có còn hạn chế và chưa làm rõ được động học thanh thải của sclerostin trong dịch thẩm phân phúc mạc.

### **1.3. CÁC NGHIÊN CỨU NGOÀI NƯỚC VÀ TRONG NƯỚC CÓ LIÊN QUAN ĐẾN CHỦ ĐỀ NGHIÊN CỨU**

#### **1.3.1. Các nghiên cứu về nồng độ sclerostin huyết thanh trên bệnh nhân BTM**

##### ***1.3.1.1. Bệnh thận mạn chưa điều trị thay thế thận***

- Năm 2013, nghiên cứu của Pelletier và cộng sự đánh giá mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh và chức năng thận ở nhóm 90 bệnh nhân BTM từ giai đoạn 1-5, trong đó có 46 nữ với trung vị tuổi là 52 (35,5–66). Kết quả cho thấy trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân là 53,5 (37,5–77,2) pmol/L, cao hơn đáng kể so với nhóm chứng là 38,2 (27,1–57,8) pmol/L [6].

- Nghiên cứu của Mehmet Kanbay và cộng sự thực hiện trên 173 bệnh nhân BTM giai đoạn 3–5 và 47 người khỏe mạnh công bố năm 2014 cũng cho kết quả tương tự, với nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm BTM cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (trung vị 63,5 pmol/L so với 52 pmol/L,  $p < 0,001$ ), đồng thời tăng dần theo mức độ tiến triển của các giai đoạn BTM [75].

Nhìn chung, các nghiên cứu trên nhóm BTM chưa lọc máu đều thống nhất rằng nồng độ sclerostin huyết thanh tăng cao hơn so với người khỏe mạnh và có xu hướng tăng dần theo mức độ suy giảm chức năng thận.

##### ***1.3.1.2. Bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ***

- Năm 2019, nghiên cứu của Annelies de Maré và cộng sự trên 68 bệnh nhân LMCK sử dụng 4 bộ xét nghiệm thương mại để đo nồng độ sclerostin huyết thanh,

đồng thời đánh giá biểu hiện sclerostin tại xương và các chỉ số chuyển hóa xương. Mặc dù giá trị tuyệt đối khác nhau giữa các xét nghiệm, kết quả từ 4 bộ kit tương quan chặt chẽ với nhau và với biểu hiện sclerostin tại xương. Sclerostin ở cả mô xương lẫn huyết thanh đều có tương quan nghịch với quá trình tạo xương và chu chuyển xương, đồng thời tương quan thuận với tuổi, BMI, OPG và FGF-23 [76].

- Về giá trị tiên lượng, các nghiên cứu đưa ra kết quả chưa thống nhất. Yosuke Nakagawa và cộng sự năm 2022 thực hiện nghiên cứu tiền cứu 8 năm trên 654 bệnh nhân LMCK tại 10 cơ sở y tế; sau thời gian theo dõi trung bình 7,6 năm với 229 bệnh nhân tử vong, kết quả cho thấy nồng độ sclerostin huyết thanh không liên quan đến tử vong do mọi nguyên nhân lẫn tử vong tim mạch, cả trong phân tích đơn biến lẫn sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu [77]. Ngược lại, nghiên cứu của Flávia Leticia Carvalho Gonçalves và cộng sự (2014) theo dõi 91 bệnh nhân LMCK trong 10 năm lại cho thấy sclerostin cao (HR = 2,2), tuổi cao (HR = 1,04) và đái tháo đường (HR = 2,27) là các yếu tố dự báo độc lập cho tử vong do mọi nguyên nhân [78].

- Về mối liên quan với các thông số lâm sàng, nghiên cứu của Pierre Delanaye vào năm 2014 trên 164 bệnh nhân LMCK theo dõi 2 năm cho thấy nồng độ sclerostin huyết tương cao hơn đáng kể so với người khỏe mạnh (1375 so với 565 pg/mL,  $p < 0,0001$ ), với sclerostin tương quan thuận với tuổi, chiều cao, troponin, homocysteine và phospho, nhưng tương quan nghịch với PTH và vôi hóa mạch máu [79]. Nghiên cứu cắt ngang của Lima và cộng sự năm 2023 trên 108 bệnh nhân cho thấy biểu hiện của cả FGF-23 và sclerostin tại xương tăng dần theo mức độ suy giảm chức năng thận, rõ rệt hơn ở các giai đoạn muộn và nhóm bệnh nhân lọc máu; đồng thời FGF-23 và sclerostin có xu hướng đồng biểu hiện, gợi ý sự tương tác trong cơ chế điều hòa chuyển hóa xương ở bệnh nhân BTM [80].

Nhóm bệnh nhân LMCK là quần thể được nghiên cứu nhiều nhất liên quan đến sclerostin trong BTM, song các kết quả về giá trị tiên lượng tử vong vẫn còn mâu thuẫn, phản ánh sự phức tạp trong cơ chế điều hòa sclerostin ở giai đoạn cuối của bệnh thận. Khoảng trống quan trọng còn tồn tại là sự thiếu vắng các nghiên cứu kết hợp đồng thời đánh giá sclerostin huyết thanh với sinh thiết xương và các thông số trong CKD-MBD và MĐX đầy đủ trong cùng một quần thể.

### **1.3.1.3. Bệnh thận mạn lọc màng bụng**

- Nghiên cứu của Te-Hui Kuo và cộng sự (2019) trên 89 bệnh nhân LMB cho thấy nồng độ sclerostin huyết thanh có trung vị là 80,2 pmol/L, tương quan thuận với MĐX tại cột sống, T-score, Z-score và tương quan nghịch với PTH sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới. Nhóm có sclerostin cao thường là nam giới lớn tuổi, có MĐX cao hơn, đái tháo đường, và nồng độ osteocalcin cùng acid uric tăng; phân tích hồi quy logistic xác định MĐX là yếu tố dự báo mạnh nhất của nồng độ sclerostin cao, đây là nghiên cứu đầu tiên chứng minh mối liên quan thuận giữa sclerostin và MĐX ở bệnh nhân LMB [81]. Nghiên cứu của Li Gong tiếp tục mở rộng theo hướng tiên lượng, cho thấy nồng độ sclerostin cao có thể dự đoán sự khởi phát biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong do tim mạch ở bệnh nhân LMB [82]. Nghiên cứu của Rodrigo A. de Oliveira và cộng sự (2015) bổ sung các bằng chứng về mô học, cho thấy biểu hiện sclerostin tại xương tăng lên ở bệnh nhân LMB và có thể góp phần làm tăng nồng độ sclerostin huyết thanh; đây cũng là nghiên cứu đầu tiên đánh giá trực tiếp biểu hiện sclerostin trong xương ở bệnh nhân LMB trưởng thành bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch [83].

### **1.3.2. Các nghiên cứu trong nước liên quan**

Tại Việt Nam, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào công bố về nồng độ sclerostin huyết thanh trên bệnh nhân BTM. Tuy nhiên, một số công trình đã được thực hiện liên quan đến rối loạn chuyển hóa khoáng xương và các dấu ấn sinh học xương trong BTM, cung cấp bối cảnh quan trọng cho đề tài nghiên cứu này.

- Năm 2015, Nguyễn Hoàng Thanh Vân và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps, PTH trên 127 bệnh nhân BMGD C và 59 người nhóm chứng cho thấy beta-crosslaps trung bình  $2,59 \pm 1,58$  ng/ml ở nhóm lọc máu và  $2,01 \pm 0,92$  ng/ml ở nhóm điều trị bảo tồn, cao hơn nhóm chứng ( $0,48 \pm 0,26$  ng/ml). PTH trung bình ở nhóm lọc máu ( $324,64 \pm 287,23$  pg/ml) cao hơn nhóm điều trị bảo tồn ( $228,05 \pm 172,55$  pg/ml) và nhóm chứng ( $23,09 \pm 9,58$  pg/ml) [84].

- Năm 2020, Nguyễn Hữu Vũ Quang và cộng sự định lượng nồng độ FGF-23 huyết thanh và mối liên quan của chỉ số này với rối loạn chuyển hóa khoáng - xương trên bệnh nhân BTM. Nghiên cứu ghi nhận rằng ở nhóm bệnh nhân BTM giai đoạn 3–5 chưa điều trị lọc máu, nồng độ FGF-23 trung bình đạt  $333,01 \pm 243,02$  pg/mL [trung vị 263,36 (62,8–1063,9)], cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng

( $p < 0,0001$ ). Đặc biệt, ở nhóm LMCK, nồng độ FGF-23 tăng cao hơn đáng kể, lên tới  $717,66 \pm 357,36$  pg/mL [trung vị 708,55 (85,6–1403,7) pg/mL], khác biệt có ý nghĩa so với cả nhóm BTM chưa lọc máu và nhóm chứng ( $p < 0,001$ ). Nhìn chung, nồng độ FGF-23 có xu hướng tăng dần song song với mức độ tiến triển của BTM [85].

- Năm 2025, nghiên cứu của Hoàng Ngọc Diệu Trâm và Võ Tam khi khảo sát MĐX, canxi hoá mạch máu và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân BTM giai đoạn 3-4 chưa lọc máu ghi nhận: MĐX giảm dần theo tuổi và ở nữ thấp hơn nam. Loãng xương ở CSTL, CXĐ, TBXĐ có tỷ lệ lần lượt là 53,5%, 7,9%, 21,8%. Thiếu xương tương ứng lần lượt là 23,8%, 24,8%, 40,6%. Điểm canxi hóa động mạch chủ bụng (AAC) trung bình là  $6,47 \pm 6,10$ . Tỷ lệ canxi hóa động mạch chủ bụng ( $AAC \geq 1$ ) là 69,3%. MĐX tương quan nghịch với tuổi ở 3 vị trí đo. MĐX tại CSTL tương quan thuận với chỉ số BMI ( $r = 0,206$ ). MĐX TBXĐ tương quan nghịch với phospho ( $r = -0,209$ ), tích CaxP ( $r = -0,242$ ) và PTH ( $r = -0,231$ ). Canxi hóa động mạch chủ bụng tương quan thuận với tuổi ( $r = 0,484$ ), PTH ( $r = 0,250$ ) và tương quan nghịch với MĐX tại 3 vị trí đo [86].

- Nghiên cứu của Võ Tam, Nguyễn Anh Duy và Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2026) khảo sát một số yếu tố liên quan đến MĐX, loãng xương ở bệnh nhân LMCK tại Bệnh viện Trung ương Huế ghi nhận rằng MĐX trung bình tại CSTL là  $1,073 \pm 0,217$  g/cm<sup>2</sup>, tại TBXĐ là  $0,877 \pm 0,184$  g/cm<sup>2</sup> và CXĐ là  $0,819 \pm 0,184$  g/cm<sup>2</sup>. Có 20,20% loãng xương và 32,1% thiếu xương theo tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương của WHO. Phân tích hồi quy đa biến MĐX tại TBXĐ, tại CSTL có liên quan đến tuổi, BMI và PTH máu; phân tích hồi quy đa biến, MĐX tại CXĐ có liên quan đến tuổi, giới, BMI và PTH máu. Phân tích hồi quy logistic đa biến nguy cơ loãng xương có 2 yếu tố là tuổi và PTH máu cao [87].

- Năm 2026, nghiên cứu của Nguyễn Minh Quân và cộng sự về nồng độ klotho huyết thanh tại bệnh viện Thống Nhất ghi nhận một số kết quả như sau: Nồng độ klotho huyết thanh giảm dần từ nhóm chứng ( $552,89 \pm 160,49$  pg/mL) đến nhóm BTM giai đoạn 1-5 chưa lọc máu ( $407,68 \pm 156,20$  pg/mL) và thấp nhất ở nhóm LMCK ( $313,19 \pm 118,05$  pg/mL), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,0001$ ). Nồng độ klotho trung bình ở các giai đoạn BTM cho thấy xu hướng giảm dần khi BTM tiến triển. Về

mối liên quan với các yếu tố khoáng xương, nghiên cứu ghi nhận ở nhóm BTM chưa lọc máu, klotho có tương quan nghịch với PTH ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,001$ ) nhưng không có mối liên hệ có ý nghĩa với canxi, phospho hoặc 25(OH)D huyết thanh ( $p > 0,05$ ); trong khi đó ở nhóm LMCK, klotho có tương quan nghịch với thời gian lọc máu ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,005$ ) và thuận với Hb ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ); không ghi nhận tương quan có ý nghĩa giữa klotho và canxi, phospho, 25(OH)D hoặc PTH. Hồi quy đa biến xác định thời gian lọc máu và Hb là hai yếu tố ảnh hưởng chính đến nồng độ klotho huyết thanh ở nhóm LMCK. Về mối liên quan giữa klotho và MĐX, tác giả ghi nhận ở nhóm LMCK, nồng độ klotho giảm rõ rệt ở nhóm có loãng xương tại vị trí TBXĐ ( $255,99 \pm 110,28$  pg/mL) so với nhóm thiếu xương hoặc MĐX bình thường ( $315,27 \pm 114,24$  pg/mL;  $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, chưa ghi nhận tương quan tuyến tính có ý nghĩa giữa klotho và MĐX tại các vị trí khác [88].

Các nghiên cứu trong nước cho thấy rối loạn khoáng và xương ở bệnh nhân BTM là vấn đề phổ biến, các nghiên cứu trước đây chủ yếu tập trung vào các chỉ số kinh điển như canxi, phospho, PTH, vitamin D và MĐX. Trong khi đó, chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam khảo sát sclerostin, dấu ấn do tế bào xương tiết ra và ức chế con đường Wnt/ $\beta$ -catenin ở bệnh nhân BTM. Trên thế giới, các nghiên cứu về sclerostin ở bệnh nhân BTM phần lớn chỉ khảo sát một giai đoạn bệnh hoặc một phương thức điều trị thay thế thận, và còn ít nghiên cứu so sánh đồng thời BTM giai đoạn 3-5 chưa lọc máu, lọc máu chu kỳ và lọc màng bụng trong cùng một thiết kế nghiên cứu. Từ khoảng trống đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu cắt ngang, định lượng sclerostin huyết thanh ở các nhóm này và khảo sát mối liên quan với các rối loạn khoáng xương và mật độ xương, nhằm cung cấp dữ liệu nền cho các nghiên cứu tiếp theo tại Việt Nam.

## **Chương 2**

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

#### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành từ tháng 05/2023 đến tháng 12/2025 tại Khoa Nội Thận - Cơ xương khớp, Khoa Thận Nhân Tạo, Bệnh viện Trung Ương Huế và Phòng khám Nội, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên nhóm chứng gồm 60 người khỏe mạnh có chức năng thận trong giới hạn bình thường và 173 bệnh nhân bệnh thận mạn các giai đoạn. Cụ thể bao gồm:

- + 32 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3,4: Nhóm G3-4.
- + 52 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 chưa lọc máu: Nhóm G5ND (non-dialysis).
- + 51 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ: Nhóm G5HD (Hemodialysis).
- + 38 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc màng bụng: Nhóm G5PD (Peritoneal Dialysis).
- + 60 người thuộc nhóm chứng là người có chức năng thận bình thường, khỏe mạnh đi kiểm tra sức khỏe định kỳ tại phòng khám Nội, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 (Bảng 1.1).
- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 được phân loại theo KDIGO dựa trên MLCT ước tính chưa được điều trị bằng các phương pháp: lọc máu chu kỳ, lọc màng bụng hay ghép thận. Những bệnh nhân thuộc nhóm này sẽ bị loại khỏi nghiên cứu nếu có chỉ định lọc máu trước hoặc tại thời điểm lấy mẫu nghiên cứu.
- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 được điều trị bằng phương pháp lọc máu chu kỳ hoặc lọc màng bụng  $\geq 3$  tháng: Chúng tôi chọn những bệnh nhân đã lọc máu chu kỳ và lọc màng bụng từ 3 tháng trở lên để đảm bảo loại trừ ảnh hưởng của các rối loạn liên quan đến giai đoạn đầu mới bắt đầu lọc máu, ảnh hưởng đến tính chính xác của kết quả nghiên cứu.

- Bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Bảng 2.1. Các giai đoạn của BTM theo MLCT ước tính [11]**

| <b>Giai đoạn</b> | <b>Mô tả</b>                                   | <b>MLCT<br/>(ml/phút/1,73m<sup>2</sup>)</b> |
|------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>G1</b>        | Tổn thương thận kèm MLCT bình thường hoặc tăng | $\geq 90$                                   |
| <b>G2</b>        | Tổn thương thận kèm giảm nhẹ MLCT              | 60-89                                       |
| <b>G3</b>        | Giảm vừa MLCT                                  | 30-59                                       |
|                  | 3A: giảm nhẹ đến vừa                           | 45-59                                       |
|                  | 3B: giảm vừa đến nặng                          | 30-44                                       |
| <b>G4</b>        | Giảm nặng MLCT                                 | 15-29                                       |
| <b>G5</b>        | Suy thận                                       | $< 15$                                      |

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có ít nhất một trong những tình trạng sau đây sẽ không được đưa vào nghiên cứu:

- Tổn thương thận cấp hoặc đợt cấp của bệnh thận mạn.
- Đang có nhiễm trùng cấp tính hoặc tình trạng viêm nặng, trong tình trạng nguy kịch, không ổn định huyết động hoặc không có khả năng tham gia và hoàn thành các đánh giá nghiên cứu.
- Bệnh nhân có tiền sử ghép thận.
- Sử dụng các thuốc có ảnh hưởng đến chuyển hóa xương:
  - + Corticosteroid kéo dài, được quy ước trong nghiên cứu này là sử dụng liên tục  $\geq 3$  tháng với liều tương đương prednisone  $\geq 5$  mg/ngày.
  - + Thuốc ức chế miễn dịch: cyclosporin, tacrolimus, mycophenolate mofetil, azathioprine, ...
  - + Thuốc điều trị loãng xương như bisphosphonate hoặc denosumab, được quy ước trong nghiên cứu này là đã sử dụng trong vòng 12 tháng gần đây.

+ Vitamin D liều cao, được quy ước trong nghiên cứu này là sử dụng calcitriol  $\geq 0,5 \mu\text{g/ngày}$ , alfacalcidol  $\geq 0,5 \mu\text{g/ngày}$  hoặc cholecalciferol  $\geq 4000 \text{ IU/ngày}$  trong 3 tháng gần đây.

- Bệnh nhân có các bệnh lý ác tính kèm theo.
- Viêm gan mạn tính hoặc xơ gan.
- Bệnh nhân có chống chỉ định đo mật độ xương (đã trình bày ở phần 1.1.2.2 trang 14).
- Bệnh nhân có rối loạn tâm thần hoặc nhận thức ảnh hưởng đến khả năng hợp tác nghiên cứu.
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

### **2.1.3. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng**

Nhóm chứng gồm những người trưởng thành  $\geq 18$  tuổi có chức năng thận bình thường đến khám sức khỏe định kỳ tại Phòng khám Nội, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, được lựa chọn theo các tiêu chuẩn sau:

- Chức năng thận bình thường, với urê và creatinin huyết thanh trong giới hạn tham chiếu, mức lọc cầu thận ước tính  $\geq 90 \text{ ml/phút/1,73m}^2 \text{ da}$ .
- Không có tiền sử bệnh thận mạn, bệnh lý xương chuyển hóa, bệnh nội tiết ảnh hưởng đến chuyển hóa xương (như cường cận giáp, cường giáp, suy giáp chưa kiểm soát).
- Không sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa khoáng - xương trong vòng 3 tháng gần đây (corticosteroid kéo dài, bisphosphonate, vitamin D liều điều trị...).
- Không hút thuốc lá, không nghiện rượu hoặc sử dụng rượu thường xuyên.
- Không có bệnh lý viêm mạn tính, bệnh ác tính hoặc bệnh hệ thống tự miễn đang hoạt động.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu cắt ngang có phân tích.

### **2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

- Thời gian thực hiện nghiên cứu: từ tháng 5/2023 đến tháng 12/2025.

- Địa điểm nghiên cứu:

+ Nhóm bệnh nhân BTM điều trị tại Khoa Nội Thận - Cơ xương khớp, Khoa Thận Nhân Tạo, Bệnh viện Trung Ương Huế.

+ Nhóm chứng được lấy mẫu tại phòng khám Nội, Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế.

- Địa điểm thực hiện xét nghiệm:

+ Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, định lượng urê, creatinin, albumin, canxi toàn phần, phospho, PTH được thực hiện tại khoa Huyết học và khoa Hoá Sinh, Bệnh viện Trung ương Huế.

+ Xét nghiệm định lượng sclerostin, vitamin D 25(OH)D và t-ALP huyết thanh được thực hiện tại khoa Hoá Sinh và Miễn dịch, Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế.

+ Mật độ xương được đo bằng phương pháp DXA tại khoa Nội tổng hợp - Lão khoa, Bệnh viện Trung ương Huế.

### **2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu và phương pháp chọn mẫu**

#### **2.2.3.1. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Cỡ mẫu được tính cho so sánh hai nhóm độc lập bằng kiểm định Mann-Whitney, theo công thức:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{12 \times (P - 0,5)^2}$$

Trong đó:  $P = P(X > Y)$ , với  $\alpha = 0,05 \Rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ,  $\beta = 0,20 \Rightarrow Z_{1-\beta} = 0,84$ .

Giá trị P được ước tính từ kích thước hiệu ứng chuẩn hóa giữa hai nhóm. Cụ thể, từ các nghiên cứu trước, sự khác biệt về nồng độ sclerostin giữa bệnh nhân bệnh thận mạn và nhóm chứng cho thấy kích thước hiệu ứng lớn (Cohen's d khoảng 0,8–1,0) [75], [81], [89]. Theo mối liên hệ giữa kích thước hiệu ứng và xác suất ưu thế:

$$P(X > Y) = \Phi\left(\frac{d}{\sqrt{2}}\right)$$

với  $\Phi$  là hàm phân phối tích lũy của phân bố chuẩn. Với  $d \approx 0,90$ , suy ra:

$$P \approx \Phi\left(\frac{0,90}{\sqrt{2}}\right) = \Phi(0,64) \approx 0,73$$

Do đó, trong nghiên cứu này lựa chọn  $P = 0,73$  để đại diện cho mức khác biệt giữa hai nhóm.

Thay số vào công thức:

$$n = \frac{(1,96 + 0,84)^2}{12 \times (0,73 - 0,5)^2} = \frac{(2,80)^2}{12 \times (0,23)^2} = \frac{7,84}{12 \times 0,0529} = \frac{7,84}{0,6348} \approx 24,7$$

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu là 25 đối tượng cho mỗi nhóm.

Số lượng cỡ mẫu ở mỗi nhóm bệnh nhân BTM trong nghiên cứu của chúng tôi đều thỏa mãn các cỡ mẫu tối thiểu.

Nghiên cứu áp dụng thiết kế phân bổ không cân bằng (unequal allocation design), trong đó số lượng nhóm chứng được lựa chọn lớn hơn so với từng nhóm bệnh. Cỡ mẫu nhóm chứng ( $n = 60$ ) được tăng cường nhằm giảm sai số chuẩn của ước lượng trung bình, cải thiện độ chính xác của tham chiếu đối chứng và tăng độ ổn định của các phép so sánh đa nhóm giữa các giai đoạn bệnh.

#### **2.2.3.2. Phương pháp chọn mẫu**

Phương pháp chọn mẫu là chọn mẫu không xác suất, có chủ đích, các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu trong thời gian nghiên cứu sẽ được đưa vào nghiên cứu. Những trường hợp có kết quả xét nghiệm không đầy đủ (sclerostin huyết thanh, các chỉ số sinh hoá liên quan hay đo mật độ xương) được loại khỏi phân tích (listwise deletion). Tỷ lệ số thiếu (missing data) dưới 10%, 173 bệnh nhân bệnh thận mạn và 60 người nhóm chứng có bộ số liệu hoàn chỉnh được đưa vào phân tích cuối cùng.

#### **2.2.4. Phương tiện nghiên cứu**

- Máy xét nghiệm sinh hoá máu, huyết học:

+ Máy phân tích huyết học: Máy huyết học tự động hiệu ABBOTT CELL-DYNRUBY tại khoa Huyết học, Bệnh viện Trung Ương Huế.

+ Các chỉ số sinh hoá được thực hiện bằng hệ thống máy Cobas 8000 của hãng Roche, hoá chất của hãng Roche, máy AU 5800 của hãng Beckman Coulter. Định lượng 25(OH)D và t-ALP được thực hiện bằng hệ thống máy Cobas 8000 e602, hoá chất của hãng Roche.

+ Định lượng sclerostin huyết thanh được thực hiện tại khoa Hoá Sinh và Miễn dịch, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế bằng kỹ thuật miễn dịch hấp phụ liên kết enzyme ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) bằng máy đo mật độ

quang hăng TECAN SUNRISE™ xuất xứ từ Thụy Sĩ và tính toán bằng kết nối với phần mềm Magellan V.75.

- Máy đo mật độ xương: Mật độ xương được đo bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (Dual Energy X-ray Absorptiometry - DXA), thể hệ máy EXCELLUS của nhà sản xuất OSTEOSYS (Hàn Quốc).

- Thước đo chiều cao, cân bàn, máy đo huyết áp: Máy Omron xuất xứ Nhật Bản.

## **2.2.5. Các biến số lâm sàng**

### **2.2.5.1. Đo chiều cao, cân nặng, tính BMI**

- Chiều cao: Sử dụng thước cố định trên tường. Bệnh nhân đứng thẳng, mắt nhìn ngang, không mang dép, hai gót chân chạm sát tường, đầu, mông và gót chân đều tiếp xúc với thước. Chiều cao được đo bằng đơn vị cm, chính xác đến 1 cm.

- Cân nặng: Được đo bằng cân bàn có chia vạch đến 0,1 kg, đã được hiệu chuẩn trước khi sử dụng. Trước mỗi lần đo, cân được kiểm tra và điều chỉnh về vạch 0. Đối tượng nghiên cứu mặc quần áo nhẹ, không mang giày dép và không mang theo các vật dụng cá nhân nặng. Khi đo, đối tượng đứng thẳng, hai chân đặt song song ở giữa bàn cân, trọng lượng phân bố đều. Giá trị cân nặng được ghi nhận khi kim cân ổn định, đơn vị kg, làm tròn đến 0,5 kg.

Chuẩn hóa thời điểm đo cân nặng theo từng nhóm:

Nhóm chưa lọc máu (G3-4 và G5ND): Cân nặng được đo vào buổi sáng, khi bệnh nhân chưa ăn hoặc sau khi đã đi tiểu tiện, nhằm hạn chế sai số do tình trạng ứ dịch và thức ăn.

Nhóm lọc máu chu kỳ (G5HD): Cân nặng được sử dụng trong nghiên cứu là cân nặng khô, được ghi nhận sau buổi LMCK, khi bệnh nhân đã được loại bỏ tối đa dịch dư thừa và đạt trạng thái cân bằng dịch theo đánh giá lâm sàng.

Nhóm lọc màng bụng (G5PD): Cân nặng được đo vào buổi sáng, sau khi bệnh nhân đã xả dịch ổ bụng hoàn toàn, nhằm phản ánh chính xác cân nặng cơ thể không bao gồm dịch thẩm phân trong ổ bụng.

Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index – BMI) được tính theo công thức:

$$BMI = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{\text{Chiều cao (m)}^2}$$

### **2.2.5.2. *Huyết áp***

- Đo huyết áp: Huyết áp được đo bằng máy Omron tự động, có đối chiếu bằng ống nghe Spirit theo quy trình chuẩn hóa. Trước khi đo, bệnh nhân nghỉ ngơi ít nhất 15 phút, ngồi ở tư thế thoải mái, tay đặt ngang mức tim, và tránh cà phê, thuốc lá hay gắng sức trong 30 phút trước đó. Mỗi bệnh nhân được đo tối thiểu hai lần, cách nhau 5 phút; nếu hai lần đo chênh nhau quá 5 mmHg thì đo thêm lần thứ ba và lấy trung bình của hai lần gần nhau nhất. Băng quấn được chọn phù hợp với kích thước cánh tay, phủ ít nhất 2/3 chiều dài cánh tay, mép dưới cách nếp khuỷu 2 cm. Bơm áp lực cao hơn huyết áp tâm thu ước tính khoảng 30 mmHg rồi xả với tốc độ  $\leq 3$  mmHg/giây, xác định huyết áp tâm thu ở pha I và tâm trương ở pha V theo Korotkoff. Toàn bộ quy trình do nhân viên y tế đã được đào tạo thống nhất thực hiện, thiết bị được kiểm chuẩn định kỳ, và đo trong môi trường yên tĩnh, nhiệt độ ổn định.

- Đối với BN LMCK: Huyết áp được đo ở tư thế nằm ngửa, tại tay không có cầu nối động - tĩnh mạch. Đo 2 lần cách nhau 2 phút, nếu chênh lệch  $> 10$  mmHg thì đo lần thứ ba và lấy trung bình của hai lần đo cuối. Huyết áp được ghi nhận trước buổi lọc máu (pre-dialysis blood pressure) nhằm đảm bảo tính nhất quán và khả năng so sánh giữa các bệnh nhân. Bệnh nhân không ngưng thuốc hạ huyết áp trước buổi lọc; thời điểm dùng thuốc gần nhất được ghi nhận để kiểm soát yếu tố nhiễu.

- Huyết áp tâm thu (HATT) và huyết áp tâm trương (HATTr) sử dụng trong phân tích là giá trị huyết áp đo tại thời điểm thu nhận bệnh nhân vào nghiên cứu (baseline blood pressure). Đây là huyết áp đang điều trị (on-treatment blood pressure), phản ánh tình trạng kiểm soát huyết áp thực tế của bệnh nhân, không phải huyết áp trước điều trị.

- Bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp (THA) khi  $HATT \geq 140$  và/hoặc  $HATTr \geq 90$  mmHg [90].

### **2.2.5.3. *Thời gian phát hiện bệnh thận mạn và thời gian lọc máu***

- Thời gian phát hiện bệnh thận mạn (BTM) được tính bằng khoảng thời gian từ thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán BTM lần đầu tiên (dựa trên hồ sơ bệnh án hoặc khai thác tiền sử bệnh) đến thời điểm thu thập số liệu nghiên cứu, được tính theo đơn

vị tháng (làm tròn đến tháng gần nhất). Trong trường hợp bệnh nhân không nhớ chính xác thời điểm chẩn đoán, mốc thời gian được xác định dựa trên tài liệu y tế sớm nhất ghi nhận chẩn đoán BTM hoặc kết quả xét nghiệm chức năng thận bất thường lần đầu. Các trường hợp không có đủ thông tin để xác định mốc thời gian được loại khỏi phân tích.

- Thời gian lọc máu được tính bằng khoảng thời gian từ thời điểm bệnh nhân bắt đầu điều trị thay thế thận lần đầu tiên (lọc máu chu kỳ hoặc lọc màng bụng) đến thời điểm thu thập số liệu nghiên cứu, được tính theo đơn vị tháng (làm tròn đến tháng gần nhất). Thông tin này được xác định từ hồ sơ bệnh án lưu trữ tại cơ sở điều trị.

#### **2.2.5.4. Phương pháp lọc máu**

##### ***Lọc máu chu kỳ***

- Bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp lọc máu chu kỳ với tần suất 3 lần/tuần, mỗi lần 4 giờ, theo phác đồ điều trị chuẩn tại đơn vị thận nhân tạo.

- Hệ thống máy và màng lọc: Lọc máu được thực hiện bằng máy thận nhân tạo NIPRO, sử dụng màng lọc tổng hợp Elisio™ thuộc nhóm low-flux (conventional dialyzer), một loại màng lọc tổng hợp dạng sợi rỗng làm từ Polyethersulfone (PES), do hãng Nipro (Nhật Bản) sản xuất.

- Dịch lọc: sử dụng dịch lọc HD PLUS 134 A và dịch HD PLUS 8,4 B do hãng B-Braun (Đức) sản xuất.

- Kỹ thuật lọc máu: Áp dụng phương pháp lọc máu HD standard (hemodialysis), hoạt động theo cơ chế khuếch tán và siêu lọc.

- Chuẩn hóa trong nghiên cứu:

+ Tất cả bệnh nhân được duy trì phác đồ lọc ổn định trong ít nhất 3 tháng trước khi đưa vào nghiên cứu.

+ Không có thay đổi đáng kể về màng lọc, thời gian lọc hoặc thông số kỹ thuật trong thời gian nghiên cứu.

+ Các mẫu xét nghiệm được thu thập tại thời điểm chuẩn hóa, trước buổi lọc giữa tuần, nhằm hạn chế sai số do dao động nồng độ các chất hòa tan và thay đổi thể tích dịch.

### ***Lọc màng bụng liên tục ngoại trú***

- Bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp lọc màng bụng liên tục ngoại trú với phác đồ tiêu chuẩn 4 lần thay dịch mỗi ngày.

- Phác đồ thay dịch:

+ Mỗi lần thay dịch sử dụng 1,5-2,0 lít dịch lọc.

+ Thời gian lưu dịch trong ổ bụng từ 4–6 giờ, được điều chỉnh tùy theo đặc tính vận chuyển màng bụng và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

- Dịch lọc màng bụng: Sử dụng dịch lọc Dianeal® với nồng độ glucose 1,5% hoặc 2,5%, được lựa chọn dựa trên mục tiêu kiểm soát cân bằng dịch và tình trạng quá tải thể tích.

- Cơ chế hoạt động: Phương pháp sử dụng màng bụng như một màng bán thấm tự nhiên, với hai cơ chế chính:

+ Khuếch tán (diffusion): loại bỏ các chất hòa tan nhỏ như urê, creatinin.

+ Siêu lọc (ultrafiltration): loại bỏ nước nhờ chênh lệch áp lực thẩm thấu do glucose trong dịch lọc tạo ra.

- Quy trình kỹ thuật và kiểm soát nhiễm khuẩn:

+ Bệnh nhân được đào tạo đầy đủ về kỹ thuật thay dịch theo nguyên tắc vô khuẩn trước khi thực hiện.

+ Các lần thay dịch được thực hiện tại nhà hoặc cơ sở y tế, tuân thủ nghiêm ngặt quy trình vô khuẩn.

+ Bệnh nhân được theo dõi định kỳ nhằm đánh giá hiệu quả lọc và phát hiện sớm các biến chứng, đặc biệt là viêm phúc mạc.

+ Đảm bảo hiệu quả lọc: Hiệu quả lọc được duy trì với Kt/V toàn phần  $\geq 1,7$ /tuần, phù hợp với khuyến cáo lâm sàng đối với bệnh nhân lọc màng bụng liên tục ngoại trú.

- Chuẩn hóa trong nghiên cứu:

+ Bệnh nhân được duy trì phác đồ ổn định ít nhất 3 tháng trước khi tham gia nghiên cứu.

+ Không có thay đổi đáng kể về loại dịch, số lần thay dịch hoặc biến chứng cấp tính trong thời gian nghiên cứu.

+ Các chỉ số nhân trắc và xét nghiệm được thu thập trong điều kiện đã xả dịch ổ bụng hoàn toàn, nhằm đảm bảo tính chính xác và giảm sai số do dịch lưu trong khoang phúc mạc.

### **2.2.6. Các biến số cận lâm sàng**

Tất cả các xét nghiệm được thực hiện theo đúng quy trình kiểm soát chất lượng xét nghiệm.

#### **2.2.6.1. Các xét nghiệm chung**

- Quy định về lấy máu tĩnh mạch để làm xét nghiệm huyết học và sinh hóa:

+ Loại mẫu và ống nghiệm:

Mẫu huyết tương: Sử dụng ống nghiệm có chứa chất chống đông heparin.

Mẫu huyết thanh: Sử dụng ống nghiệm không chứa chất chống đông.

+ Quy định về thời điểm lấy máu:

Nhóm chứng và bệnh thận mạn chưa lọc máu, nhóm lọc màng bụng: Lấy máu vào buổi sáng, khi bệnh nhân chưa ăn sáng và nhịn đói ít nhất 8 giờ trước khi lấy máu.

Nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ: Lấy máu trước buổi lọc máu vào giữa tuần.

Mẫu máu sau khi ly tâm, tách lấy huyết tương, huyết thanh và định lượng các xét nghiệm sinh hoá thường quy, riêng mẫu huyết thanh dùng để định lượng sclerostin được lưu trữ ở nhiệt độ  $-80^{\circ}\text{C}$  cho đến khi thực hiện xét nghiệm định lượng.

- Xét nghiệm Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: Được đếm bằng máy phân tích huyết học tự động hiệu ABBOTT CELL-DYNRUBY tại khoa Huyết học Bệnh viện Trung Ương Huế.

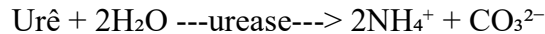
- Xét nghiệm urê:

+ Phương pháp xét nghiệm: Xét nghiệm UV động học để định lượng urê trong huyết tương.

+ Máy xét nghiệm: Máy phân tích hóa sinh tự động AU5800.

+ Nguyên lý xét nghiệm: Urê bị thủy phân khi có mặt của nước và urease tạo thành amoniac và carbon dioxide. Amoniac sinh ra trong phản ứng đầu tiên sẽ kết hợp với 2-oxoglutarate và NADH dưới xúc tác của glutamate dehydrogenase (GLDH) để tạo ra glutamate và  $\text{NAD}^+$ . Đo độ giảm độ hấp thụ NADH trong mỗi đơn vị thời gian tỷ lệ thuận với nồng độ urê.

Sơ đồ phản ứng hóa học:



+ Giá trị tham chiếu:

Huyết thanh/ huyết tương người trưởng thành: 1,7- 8,3 mmol/L [91].

- Xét nghiệm creatinin:

+ Phương pháp xét nghiệm: Xét nghiệm đo màu động học (phương pháp Jaffé) để định lượng creatinin trong huyết tương.

+ Máy xét nghiệm: Máy phân tích hóa sinh tự động AU5800.

+ Nguyên lý xét nghiệm: Xét nghiệm đo màu động học này dựa trên phương pháp Jaffé. Trong dung dịch kiềm, creatinin tạo thành phức hợp màu vàng - cam với picrate. Tỷ lệ tạo thành chất màu tỷ lệ thuận với nồng độ creatinin có trong mẫu thử. Xét nghiệm sử dụng “rate - blanking” để giảm thiểu nhiễu do bilirubin. Để hiệu chỉnh phản ứng không đặc hiệu gây ra do các chất tạo sắc giả creatinin trong huyết thanh / huyết tương, bao gồm các protein và ketone, kết quả cho huyết thanh hoặc huyết tương được hiệu chỉnh với -26  $\mu\text{mol/L}$  (-0,3 mg/dL).

Với phương pháp Jaffé, kết quả xét nghiệm sẽ không bị ảnh hưởng bởi các chất non-creatinin, nhưng vẫn bị ảnh hưởng nhỏ bởi acid của thể ketone (acetoacetic acid, acetone) và cephalosporin.

Sơ đồ phản ứng hóa học:



- Đánh giá mức lọc cầu thận:

Mức lọc cầu thận ước tính được tính bằng công thức CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 2009 dựa trên creatinin máu theo công thức [92]:

$$MLCT \text{ (ml/ph/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(sCr/, 1)^\alpha \times \max(sCr/, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi}} \\ \times 1,018 \text{ (nếu là nữ)} \times 1,159 \text{ (nếu da đen)}$$

sCr: creatinine máu (mg/dL)

$\kappa = 0,7$  (nếu là nữ) và  $\kappa = 0,9$  (nếu là nam)

$\alpha = -0,329$  (nếu là nữ) và  $\alpha = -0,411$  (nếu là nam)

min: giá trị nhỏ hơn giữa sCr/ $\kappa$  và 1;

max: giá trị lớn hơn giữa sCr/ $\kappa$  và 1;

Tuổi: tính bằng năm.

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phần mềm online cài đặt sẵn công thức tính MLCT để tính toán.

- Xét nghiệm albumin:

+ Phương pháp xét nghiệm: Xét nghiệm đo màu quang học để định lượng albumin trong huyết tương.

+ Máy xét nghiệm: Máy phân tích hóa sinh tự động AU5800.

+ Nguyên lý xét nghiệm: Green bromocresol phản ứng với albumin tạo thành mức hợp màu. Đo độ hấp thụ của phức hợp albumin-BCG thông qua sự thay đổi màu sắc (ở bước sóng 600/800nm), và nồng độ của albumin bệnh phẩm tỷ lệ thuận với độ hấp thụ này.

Sơ đồ phản ứng hóa học:

Albumin + Bromocresol xanh  $\rightarrow$  Phức hợp màu xanh lục

+ Giá trị bình thường: 34 - 48 g/L [91].

#### **2.2.6.2. Xét nghiệm các chỉ số liên quan khoáng xương**

- Các xét nghiệm được thực hiện theo đúng quy trình xét nghiệm.

- Xét nghiệm canxi toàn phần

+ Phương pháp xét nghiệm: Xét nghiệm đo màu quang học để định lượng canxi toàn phần trong huyết tương.

+ Máy xét nghiệm: Máy phân tích hóa sinh tự động AU5800.

+ Nguyên lý kỹ thuật: Quy trình xét nghiệm canxi này dựa trên các ion canxi ( $\text{Ca}^{2+}$  phản ứng với Arsenazo III (2,2'-[1,8-Dihydroxy-3,6-disulphonaphthylene-2,7-bisazo]-bisbenzenearsonic acid) để hình thành phức hợp mạnh màu tím. Trong phương pháp này, mức hấp thụ của phức hợp Ca-Arsenazo III được đo theo hai bước sóng ở 660/700 nM. Mức hấp thụ hỗn hợp phản ứng tăng tỷ lệ thuận với nồng độ canxi trong mẫu. Magiê không ảnh hưởng nhiều đến việc xét nghiệm canxi bằng Arsenazo II.

$\text{Ca}^{2+} + \text{Arsenazo III} \rightarrow \text{Phức hợp Ca - Arsenazo III (tím)}$

+ Công thức tính canxi hiệu chỉnh:

Canxi hiệu chỉnh (mmol/L) = Canxi máu toàn phần (mmol/L) + 0,02 x (40 – Albumin (g/L)).

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn canxi theo KDOQI 2003 [93]:

Canxi cao: > 2,54 mmol/L

Canxi thấp: < 2,10 mmol/L

- Xét nghiệm phospho

+ Phương pháp kỹ thuật: Phương pháp đo quang để định lượng phospho vô cơ trong huyết tương.

+ Máy xét nghiệm: Máy phân tích hóa sinh tự động AU5800.

+ Nguyên lý xét nghiệm: Phosphate trong mẫu bệnh phẩm tác dụng với thuốc thử tạo thành phức hợp phosphomolybdate amoni với công thức  $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_{12}]$ . Phức hợp màu có thể được xác định mật độ quang ở bước sóng vùng tử ngoại 340 nm, dựa trên mật độ quang của dung dịch chuẩn sẽ tính được nồng độ của phospho.



+ Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn phospho theo KDOQI 2003 [93]:

BTM giai đoạn 3-4: Phospho < 0,87 hoặc > 1,49 mmol/L

BTM giai đoạn 5 và lọc máu: Phospho < 1,13 hoặc > 1,78 mmol/L

- Tích số CaxP: Là tích của canxi hiệu chỉnh theo albumin nhân với phospho.

+ Đơn vị:  $\text{mmol}^2/\text{L}^2$ .

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn tích CaxP theo KDOQI 2003 [93]:

Bình thường: < 4,4  $\text{mmol}^2/\text{L}^2$ .

Tăng:  $\geq 4,4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ .

- Xét nghiệm PTH huyết thanh

+ Phương pháp xét nghiệm: kỹ thuật miễn dịch theo nguyên lý sandwich, sử dụng công nghệ điện hóa phát quang (ECLIA), tổng thời gian xét nghiệm 18 phút.

+ Máy xét nghiệm: Máy phân tích tự động cobas 8000 của hệ thống Roche.

+ Nguyên tắc phản ứng:

Thời kỳ ủ đầu tiên: 50  $\mu\text{L}$  mẫu thử, sử dụng kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng PTH được gắn biotin và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng PTH được gắn phức hợp ruthenium, tạo nên phức hợp liên kết. Thời kỳ ủ thứ hai: Khi bổ sung các vi hạt phủ

streptavidin, phức hợp miễn dịch trên gắn kết với pha rắn thông qua tương tác giữa biotin và streptavidin. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đưa vào buồng đo, nơi các vi hạt đối tử được giữ lại trên bề mặt điện cực. Các thành phần không gắn kết sẽ được loại bỏ khỏi buồng đo bằng dung dịch ProCell/ProCell M. Điện áp được áp vào điện cực kích thích phát quang hóa học, tín hiệu này được ghi nhận bằng bộ khuếch đại quang tử.

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn PTH máu theo KDOQI 2003 [93]:

BTM giai đoạn 3: PTH < 35 hoặc > 70 pg/mL

BTM giai đoạn 4: PTH < 70 hoặc > 110 pg/mL

BTM giai đoạn 5 và 5 lọc máu: PTH < 150 hoặc > 300 pg/mL

Theo KDIGO 2017, ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ nên duy trì PTH trong khoảng 2–9 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (130–600 pg/mL) [29].

- Xét nghiệm 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) huyết thanh

+ Phương pháp xét nghiệm: kỹ thuật miễn dịch theo nguyên lý cạnh tranh, sử dụng công nghệ điện hóa phát quang (ECLIA). Tổng thời gian phân tích một mẫu 18 phút.

+ Máy xét nghiệm: Máy phân tích hóa sinh tự động cobas 8000 (module e602).

+ Nguyên lý kỹ thuật:

Giai đoạn ủ thứ nhất: 25(OH)D trong mẫu bệnh phẩm cạnh tranh với biotin gắn vitamin D trong phức hợp thuốc thử R<sub>2</sub> (bao gồm biotin-vitamin D, kháng thể đa dòng 25(OH)D và kháng thể đặc hiệu gắn ruthenium). Lượng phức hợp còn lại phụ thuộc vào nồng độ chất phân tích trong mẫu.

Giai đoạn ủ thứ hai: Các vi hạt được bao phủ bởi Streptavidin được thêm vào. Phức hợp sẽ gắn kết với pha rắn thông qua tương tác giữa biotin và streptavidin.

Quá trình đo lường: Phức hợp phản ứng được đưa vào buồng đo, nơi các vi hạt được giữ lại trên bề mặt điện cực nhờ từ tính. Những chất dư thừa sẽ được loại bỏ bằng dung dịch ProCell. Một dòng điện một chiều được áp vào điện cực để kích thích quá trình phát quang, và cường độ tín hiệu ánh sáng phát ra được đo bằng bộ nhân quang.

+ Trị số tham khảo: 50–80 nmol/L (20–30 ng/mL) [91].

+ Chẩn đoán rối loạn 25(OH)D máu theo tiêu chuẩn của KDOQI 2003 [93]:

Không đầy đủ 25(OH)D (insufficiency) khi 25(OH)D ≤ 30 ng/mL.

Thiếu 25(OH)D (deficiency) khi 25(OH)D ≤ 15 ng/mL.

**Bảng 2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn khoáng xương theo KDOQI 2003 [93]**

| <b>Yếu tố</b>                    | <b>Ngưỡng rối loạn</b>                                                                                                                           |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Canxi hiệu chỉnh (mmol/L)</b> | < 2,1 hoặc > 2,54                                                                                                                                |
| <b>Phospho (mmol/L)</b>          | < 0,87 hoặc > 1,45 (giai đoạn 1–2);<br>< 0,87 hoặc > 1,49 (giai đoạn 3–4);<br>< 1,13 hoặc > 1,78 (giai đoạn 5 & 5 lọc máu)                       |
| <b>PTH (pg/mL)</b>               | < 15 hoặc > 65 (giai đoạn 1–2);<br>< 35 hoặc > 70 (giai đoạn 3);<br>< 70 hoặc > 110 (giai đoạn 4);<br>< 150 hoặc > 300 (giai đoạn 5 & 5 lọc máu) |
| <b>25(OH)D (ng/mL)</b>           | ≤ 30                                                                                                                                             |

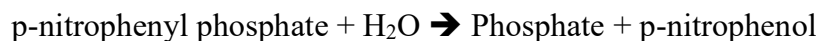
- Số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời (dao động từ 0 đến 4) được xác định bằng cách đếm số lượng các chỉ số sinh hóa bất thường trong 4 thông số gồm canxi hiệu chỉnh, phospho, hormone cận giáp (PTH) và vitamin D 25(OH)D. Mỗi chỉ số được xem là “rối loạn” khi giá trị nằm trong “ngưỡng rối loạn” từ khuyến cáo Bảng 2.3. Tổng số chỉ số bất thường chính là điểm số phản ánh mức độ rối loạn khoáng xương của người bệnh.

#### **2.2.6.3. Xét nghiệm phosphatase kiềm toàn phần t-ALP**

+ Phương pháp xét nghiệm: Xét nghiệm đo màu quang học để định lượng alkaline phosphatase kiềm toàn phần trong huyết tương.

+ Máy xét nghiệm: Máy phân tích hóa sinh tự động cobas 8000 (module c501).

+ Nguyên lý kỹ thuật: Xét nghiệm đo màu dựa theo phương pháp đã chuẩn hóa. Với sự hiện diện của ion magnesium và kẽm, p-nitrophenyl phosphate bị phân cắt bởi phosphatase tạo thành phosphate và p-nitrophenol.



p-nitrophenol giải phóng ra tỷ lệ thuận với hoạt tính xúc tác của ALP. Chất này được xác định bằng cách đo sự gia tăng của độ hấp thụ.

#### **2.2.6.4. Xét nghiệm định lượng sclerostin huyết thanh**

- Công cụ thực hiện: Máy đo mật độ quang SUNRISE hãng TECAN<sup>TM</sup> xuất xứ từ Úc và kết nối với phần mềm Magellan V.75.

- Thông tin kit xét nghiệm: Nghiên cứu sử dụng bộ kit ELISA của Abbexa sản xuất tại Anh Quốc.

+ Bảo quản: Bảo quản khay vi giếng (96 giếng), chất chuẩn, thuốc thử phát hiện lưu ở  $-20^{\circ}\text{C}$  và phần còn lại của bộ dụng cụ xét nghiệm lưu ở  $4^{\circ}\text{C}$ .

- Nguyên lý xét nghiệm: Xét nghiệm này được thực hiện bằng kỹ thuật miễn dịch hấp phụ gắn enzyme (ELISA) theo nguyên lý sandwich. Kháng thể được phủ sẵn trên khay 96 giếng. Chất chuẩn, mẫu thử và thuốc thử liên hợp biotin được thêm vào các giếng và ủ. Thuốc thử liên hợp HRP sau đó được thêm vào và ủ. Các thành phần không liên kết được loại bỏ bằng cách sử dụng dung dịch đệm rửa ở mỗi giai đoạn. Cơ chất TMB được sử dụng để định lượng phản ứng enzyme HRP. Sau khi cơ chất TMB được thêm vào, chỉ những giếng chứa đủ sclerostin mới tạo ra sản phẩm có màu xanh dương, sau đó chuyển sang màu vàng khi thêm dung dịch dừng phản ứng. Cường độ của màu vàng tỷ lệ thuận với lượng sclerostin gắn kết trên giếng. Mật độ quang (OD) được đo quang phổ ở bước sóng 450nm bằng máy đọc khay vi giếng, và sau đó có thể tính được nồng độ của sclerostin.

- Chuẩn bị mẫu:

+ Mẫu huyết thanh được tiến hành xét nghiệm ngay hoặc bảo quản ở  $-80^{\circ}\text{C}$ . Mẫu chỉ rã đông một lần.

+ Huyết thanh: Mẫu được thu nhận vào ống phân tách huyết thanh. Làm đông huyết thanh bằng cách để yên ống ở vị trí thẳng đứng qua đêm ở  $4^{\circ}\text{C}$  hoặc ở nhiệt độ phòng trong tối đa 1 giờ. Ly tâm khoảng  $1000 \times g$  trong 20 phút. Nếu xuất hiện kết tủa, ly tâm lại. Tiến hành xét nghiệm ngay hoặc chia nhỏ và bảo quản ở  $-80^{\circ}\text{C}$ .

- Quy trình thực hiện được thực hiện theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất:

+ Chuẩn bị thuốc thử.

+ Chuẩn bị các dung dịch mẫu chuẩn, dung dịch rửa 1X theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Quy trình xét nghiệm:

1. Đặt các giếng chuẩn, mẫu thử và chất đối chứng (zero) tương ứng trên khay được phủ sẵn và ghi lại vị trí của chúng. Thêm dung dịch vào đáy mỗi giếng mà không chạm vào thành bên. Dùng pipet hút chất chuẩn và mẫu thử lên xuống để trộn đều trước khi cho vào giếng. Tránh tạo bọt hoặc bong bóng.

2. Thêm 100  $\mu$ l dung dịch chuẩn đã pha loãng vào các giếng chuẩn.
  3. Thêm 100  $\mu$ l dung dịch đệm pha loãng chất chuẩn vào giếng đối chứng (zero).
  4. Thêm 100  $\mu$ l mẫu đã pha loãng thích hợp vào các giếng mẫu thử. Gõ nhẹ vào đĩa để trộn hoặc sử dụng máy lắc.
  5. Phủ khay và ủ trong 90 phút ở 37°C.
  6. Tháo tấm phủ ra và loại bỏ các thành phần trong giếng. Không rửa.
  7. Thêm 100  $\mu$ l Thuốc thử phát hiện A cho mỗi giếng. Phủ khay và ủ trong 1 giờ ở 37°C.
  8. Tháo tấm phủ ra và loại bỏ các thành phần trong giếng. rửa khay 3 lần với dung dịch đệm rửa 1X. Đổ đầy hoàn toàn từng giếng bằng dung dịch đệm rửa (350  $\mu$ l) bằng cách sử dụng pipet đa kênh hoặc máy rửa tự động (thời gian ủ khuyến cáo là 1-2 phút). Loại bỏ hoàn toàn chất lỏng ở mỗi bước là điều cần thiết để có hiệu suất tốt. Sau lần rửa cuối cùng, loại bỏ dung dịch đệm rửa còn sót lại bằng cách hút hoặc gạn. Lật ngược đĩa và thấm nó bằng khăn giấy thấm sạch.
  9. Thêm 100  $\mu$ l Thuốc thử phát hiện B vào mỗi giếng. Phủ khay và ủ 30 phút ở 37°C.
  10. Tháo tấm phủ ra và loại bỏ các thành phần trong giếng và lặp lại quy trình rửa như mô tả ở trên, 5 lần.
  11. Thêm 90  $\mu$ l dung dịch cơ chất vào mỗi giếng. Phủ khay bằng tấm dán khay. Gõ nhẹ vào đĩa để trộn đều. Ủ ở 37°C khoảng 10-20 phút. Thời gian ủ chỉ mang tính chất tham khảo, thời gian tối ưu do người dùng cuối cùng quyết định. Tránh tiếp xúc với ánh sáng.
  12. Thêm 50  $\mu$ l dung dịch dừng phản ứng vào mỗi giếng. Điều quan trọng là Dung dịch dừng được trộn nhanh và đồng đều khắp khay vì giếng để vô hiệu hóa hoàn toàn enzyme.
  13. Đảm bảo rằng không có dầu vôn tay hoặc nước ở đáy đĩa và chất lỏng trong các giếng không có bong bóng. Đo ngay OD ở bước sóng 450 nm.
- Để tính toán, lấy trung bình OD 450 cho từng chất chuẩn tham chiếu và từng mẫu, sau đó trừ đi OD đối chứng trung bình (zero).

$$OD \text{ tương đối} = OD \text{ của mỗi giếng} - OD \text{ của giếng zero}$$

Đường chuẩn có thể được vẽ dưới dạng OD tương đối của từng dung dịch chuẩn tham chiếu (X), dựa trên nồng độ tương ứng của từng dung dịch chuẩn (Y). Nồng độ của các mẫu có thể được nội suy từ đường chuẩn. Nếu các mẫu đo được pha loãng, nhân nồng độ từ phép nội suy với hệ số pha loãng để thu được nồng độ trước khi pha loãng.

- Độ chính xác của xét nghiệm (Precision):

Độ chính xác của kit xét nghiệm được đánh giá thông qua hai chỉ số: độ chính xác trong cùng lần xét nghiệm (intra-assay precision) và độ chính xác giữa các lần xét nghiệm (inter-assay precision).

Đối với độ chính xác trong cùng lần xét nghiệm, 3 mẫu có nồng độ sclerostin ở mức thấp, trung bình và cao được thực hiện lặp lại 20 lần trên cùng một đĩa xét nghiệm (plate).

Đối với độ chính xác giữa các lần xét nghiệm, 3 mẫu tương tự được thực hiện trên 3 đĩa xét nghiệm khác nhau, mỗi đĩa lặp lại 8 lần.

Hệ số biến thiên (CV%) được tính theo công thức:

$$CV (\%) = (\text{Độ lệch chuẩn} / \text{Giá trị trung bình}) \times 100$$

- Về quy trình kiểm soát chất lượng (QC), mỗi lần chạy xét nghiệm đều bao gồm giếng zero (dung dịch pha loãng chuẩn - Standard Diluent Buffer), có vai trò tương đương chứng âm (negative control), cùng với dãy mẫu chuẩn (standard) đã biết trước nồng độ để dựng đường chuẩn cho mỗi lần chạy, theo đúng quy trình của nhà sản xuất kit.

#### **2.2.6.5. Đo mật độ xương bằng phương pháp đo hấp thụ tia X năng lượng kép**

Tại Bệnh viện Trung ương Huế: Máy đo mật độ xương EXCELLUS của nhà sản xuất OSTEOSYS (Hàn Quốc), hoạt động trên nguyên lý đo hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA). Kỹ thuật viên điều chỉnh bộ phận phát tia tại vị trí đo dựa vào hình ảnh hiển thị trên máy tính, số liệu được xử lý bằng máy tính và bác sĩ chuyên khoa phân tích kết quả. Việc đo và đọc kết quả mật độ xương trong nghiên cứu được thực hiện bởi kỹ thuật viên và bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm tại đơn vị, theo đúng quy trình kỹ thuật chuẩn đang áp dụng. Máy đo mật độ xương được hiệu chuẩn định kỳ bằng phantom chuẩn theo khuyến cáo của nhà sản xuất, nhằm đảm bảo độ chính xác và tính ổn định của kết quả đo trong suốt thời gian thu thập số liệu.

- Nguyên tắc:

+ Dùng tia X có 2 mức năng lượng khác nhau quét qua một khối xương (Sử dụng chùm tia bút chì phát 2 mức năng lượng cố định với thời gian quét ngắn (3-4 phút), liều phát tia rất nhỏ < 0,1mSv. Máy sẽ đo độ hấp thụ năng lượng tia X của

xương, tính ra được khối lượng chất khoáng của xương tính bằng gram (g) (BMC- Bone Mineral Content).

+ Diện tích S của khối xương cũng được máy đo trực tiếp (tính bằng  $\text{cm}^2$ ).

+ Lấy BMC chia cho diện tích S sẽ được mật độ xương trên đơn vị diện tích (còn gọi là area BMD - Bone Mineral Density) và từ đó mật độ xương có đơn vị là  $\text{g}/\text{cm}^2$ .

- Vị trí đo: máy có thể đo trên nhiều vùng cơ thể. Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát mật độ xương tại vị trí cột sống thắt lưng và xương đùi (cổ xương đùi và toàn bộ xương đùi).

+ Tại cột sống thắt lưng (CSTL) từ L1 - L4, tiến hành đặt các ROI (Region of Interest) song song với các đường gian đốt sống. Tư thế bệnh nhân nằm ngửa với hông và gối gấp vuông góc tựa trên khối đệm dạng lập phương để giảm độ uốn cột sống. Trong trường hợp bệnh nhân có canxi hóa động mạch chủ bụng (yếu tố ảnh hưởng kết quả mật độ xương), khi tiến hành đo hướng dẫn bệnh nhân nằm tư thế nghiêng.

+ Tại đầu trên xương đùi, tiến hành đặt các ROI tại cổ xương đùi (CXĐ), toàn bộ xương đùi (TBXĐ), mẫu chuyển. Tư thế bệnh nhân nằm ngửa với chi dưới xoay trong  $15 - 30^\circ$ , khớp háng dạng nhẹ để giữ trục xương đùi thẳng.

- Chẩn đoán loãng xương:

Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương dựa vào mật độ xương đo bằng phương pháp DXA do tổ chức Y tế thế giới (WHO) khuyến cáo.

**Bảng 2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương theo WHO 1994 [28]**

| Chẩn đoán        | Tiêu chuẩn (MĐX đo bằng phương pháp DXA)                   |
|------------------|------------------------------------------------------------|
| Bình thường      | $T\text{-score} \geq -1$                                   |
| Thiếu xương      | $-2,5 < T\text{-score} < -1$                               |
| Loãng xương      | $T\text{-score} \leq -2,5$                                 |
| Loãng xương nặng | $T\text{-score} \leq -2,5$ và có tiền sử gãy xương gần đây |

+ Chỉ số T (T-score) được định nghĩa là độ lệch chuẩn MĐX của một người so với kết quả của người trưởng thành khỏe mạnh cùng giới tính và chủng tộc. Quy chiếu để tính chỉ số T là phụ nữ, da trắng 20 - 29 tuổi, dựa trên cơ sở dữ liệu NHANES III.

+ Trong khi chỉ số T biểu thị độ lệch chuẩn (SD) so với giá trị trung bình bình thường của người trưởng thành tương đồng về giới tính và chủng tộc, chỉ số Z biểu thị số độ lệch chuẩn so với giá trị trung bình bình thường của đối tượng cùng độ tuổi, chủng tộc và giới tính.

+ Chỉ số T chỉ dùng ở phụ nữ sau mãn kinh hoặc nam giới trên 50 tuổi. Z-score được khuyến nghị cho phụ nữ tiền mãn kinh, trẻ em, thanh niên và nam giới dưới 50 tuổi.

+ Z-score  $\leq -2SD$ : Thấp hơn giới hạn bình thường so với độ tuổi

+ Z-score  $> -2SD$ : Trong giới hạn bình thường so với độ tuổi.

Phụ nữ sau mãn kinh có chỉ số Z rất thấp thường bị loãng xương thứ phát và cần được đánh giá toàn diện về những nguyên nhân này.

### **2.2.7. Phương pháp xử lý số liệu**

Số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi được phân tích trên phần mềm IBM SPSS Statistics 27.0.

#### **2.2.7.1. Mô tả số liệu cho đối tượng nghiên cứu**

- Biến định tính: Được trình bày dưới dạng số lượng (n) và tỷ lệ phần trăm (%).

- Biến định lượng: Phân phối của các biến định lượng được đánh giá bằng kiểm định Shapiro - Wilk. Biến số được xem là tuân theo phân phối chuẩn khi kết quả kiểm định không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Ngoài ra, biểu đồ histogram và Q-Q plot cũng được sử dụng để hỗ trợ đánh giá trực quan tính phân phối của dữ liệu. Kết quả kiểm định phân phối chuẩn của toàn bộ biến định lượng trong nghiên cứu được trình bày chi tiết tại Phụ lục số 2.

+ Nếu có phân phối chuẩn, sử dụng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn ( $\bar{X} \pm SD$ ).

Công thức tính trung bình:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

Công thức tính độ lệch chuẩn (Standard Deviation – SD):

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

$\bar{X}$ : Trung bình.

$X_i$ : Giá trị của từng quan sát.

$n$ : Số quan sát.

+ Các biến số liên tục không có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vị (IQR), giá trị nhỏ nhất và lớn nhất. Q1 và Q3 lần lượt là tứ phân vị thứ nhất (25th percentile) và tứ phân vị thứ ba (75th percentile);  $IQR = Q1 - Q3$  thể hiện khoảng phân tán của 50% số liệu trung tâm.

### **2.2.7.2. Kiểm định thống kê sử dụng trong phân tích số liệu**

Đối với biến định tính:

+ Sử dụng kiểm định  $\chi^2$  và Fisher Exact test.

Đối với biến định lượng:

+ Nếu có phân phối chuẩn:

So sánh hai nhóm: Dùng kiểm định t-test.

So sánh trung bình hai mẫu độc lập:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}}$$

$\bar{X}_1, \bar{X}_2$ : Trung bình của hai nhóm.

$S_1^2, S_2^2$ : Phương sai của hai nhóm.

$N_1, n_2$ : Số quan sát của hai nhóm.

So sánh nhiều nhóm ( $\geq 3$ ): Dùng kiểm định ANOVA.

+ Nếu không có phân phối chuẩn:

So sánh hai nhóm: Dùng kiểm định Mann-Whitney.

So sánh nhiều nhóm ( $\geq 3$ ): Dùng kiểm định phi tham số Kruskal-Wallis.

- Kết quả kiểm định có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### **2.2.7.3. Khảo sát mối tương quan giữa các biến số**

- Hệ số Pearson: Sử dụng cho hai biến định lượng có phân phối chuẩn.

Công thức tính hệ số tương quan (Correlation Coefficient – Pearson r):

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}}$$

$X_i, Y_i$ : Các giá trị của hai biến.

$\bar{X}, \bar{Y}$ : Trung bình của hai biến  $X$  và  $Y$

- Hệ số Spearman: Sử dụng khi hai biến định lượng không có phân phối chuẩn.

#### 2.2.7.4. Phân tích hồi quy

- Hồi quy tuyến tính đơn biến: Xác định mối liên hệ giữa biến độc lập và biến phụ thuộc.

Phương trình:  $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \epsilon$

$Y$ : Biến phụ thuộc

$X$ : Biến độc lập

$\beta_0$ : Hệ số chặn

$\beta_1$ : Hệ số hồi quy, tính theo:

$$\beta_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}$$

$\epsilon$ : Sai số

Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến được trình bày dưới dạng hệ số hồi quy chuẩn hóa ( $\beta$ ), khoảng tin cậy 95% (KTC 95%) và giá trị  $p$ . Ngưỡng có ý nghĩa thống kê được xác định khi  $p < 0,05$ .

- Hồi quy tuyến tính đa biến:

Hồi quy tuyến tính đa biến mở rộng hồi quy đơn biến, mô tả mối quan hệ giữa một biến phụ thuộc ( $Y$ ) và nhiều biến độc lập ( $X_1, X_2, \dots, X_k$ ):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k + \epsilon$$

$\beta_0$ : Hệ số chặn.

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ : Hệ số hồi quy của các biến độc lập.

$\epsilon$ : Sai số.

Lựa chọn biến đưa vào mô hình hồi quy tuyến tính đa biến tác động lên nồng độ sclerostin huyết thanh:

Các biến được lựa chọn đưa vào mô hình hồi quy đa biến dựa trên cơ sở y văn trước đó, tính hợp lý về mặt sinh học và khả năng bảo đảm tính ổn định của mô hình trong bối cảnh cỡ mẫu tương đối hạn chế ở từng phân nhóm.

Đối với nhóm G3-4, G5ND và nhóm BTM chung, mô hình bao gồm 4 biến: tuổi, giới tính, số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời và t-ALP. Đối với hai nhóm lọc máu (G5HD và G5PD), mô hình được bổ sung thêm biến thời gian lọc máu do đây là một yếu tố lâm sàng có ý nghĩa, phản ánh mức độ phơi nhiễm tích lũy với điều trị thay thế thận và tình trạng rối loạn chuyển hóa mạn tính ở bệnh nhân lọc máu.

Biến thời gian phát hiện bệnh thận mạn không được đưa vào mô hình do thời điểm khởi phát BTM trên lâm sàng thường khó xác định chính xác, đặc biệt ở những bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn. Do đó, biến số này có nguy cơ sai lệch nhớ lại và sai lệch xác định thời điểm mắc bệnh. Thay vào đó, thời gian lọc máu được xem là chỉ dấu khách quan và đáng tin cậy hơn phản ánh mức độ phơi nhiễm kéo dài với bệnh thận mạn và điều trị thay thế thận.

Các thông số urê, creatinin và mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) không được ưu tiên đưa vào mô hình, đặc biệt ở các nhóm bệnh nhân lọc máu do giá trị của các chỉ số này chịu ảnh hưởng đáng kể bởi hiệu quả lọc máu, chức năng thận tồn lưu, tình trạng dinh dưỡng và cân bằng dịch. Ngoài ra, các công thức ước tính eGFR hiện nay không được xây dựng cho quần thể bệnh nhân lọc máu duy trì, làm hạn chế ý nghĩa diễn giải lâm sàng của biến số này trong nhóm nghiên cứu.

Thay vì đưa riêng lẻ các thành phần của CKD-MBD như canxi, phospho, PTH và 25(OH)D vào cùng mô hình hồi quy, nghiên cứu sử dụng biến “số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời” như một chỉ dấu tổng hợp phản ánh gánh nặng CKD-MBD toàn thể. Cách tiếp cận này được lựa chọn do các chỉ dấu thành phần có mối liên quan sinh học chặt chẽ và có khả năng gây chồng lấp thông tin cũng như đa cộng tuyến khi phân tích đồng thời. Đồng thời, việc sử dụng biến tổng hợp còn giúp giảm số lượng biến trong mô hình và hạn chế nguy cơ overfitting.

Mật độ xương không được đưa vào mô hình hồi quy đa biến khảo sát các yếu tố liên quan đến nồng độ sclerostin huyết thanh, do trong giả thuyết sinh học của nghiên cứu, sclerostin được xem là yếu tố tham gia điều hòa chuyển hóa xương và

có khả năng ảnh hưởng đến MĐX, hơn là hậu quả của thay đổi MĐX. Do đó, việc đưa đồng thời MĐX vào mô hình với vai trò biến độc lập có thể làm giảm tính hợp lý về mặt sinh học trong cấu trúc phân tích. Vì vậy, mối liên quan giữa sclerostin huyết thanh với MĐX và tình trạng loãng xương được phân tích riêng biệt thông qua hồi quy tuyến tính đơn biến và hồi quy logistic đơn biến, với sclerostin đóng vai trò biến độc lập.

Trước khi xây dựng mô hình, hiện tượng đa cộng tuyến được kiểm định thông qua hệ số phóng đại phương sai (Variance Inflation Factor - VIF). Các biến có VIF > 5 được xem là có đa cộng tuyến đáng kể và không đưa vào mô hình cuối cùng. Tất cả các biến được giữ lại đều đáp ứng ngưỡng VIF chấp nhận được, đảm bảo tính ổn định và độ tin cậy của các ước lượng hồi quy.

Trong các phép xử lý số liệu trước khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến, một số biến có dữ liệu phân phối không chuẩn, chúng tôi sử dụng phép biến đổi số liệu bằng logarith 10, bao gồm các biến: sclerostin, số lượng tiểu cầu, PTH và 25(OH)D.

Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đa biến được trình bày dưới dạng hệ số hồi quy chuẩn hóa ( $\beta$ ), khoảng tin cậy 95% (KTC 95%) và giá trị p. Ngưỡng có ý nghĩa thống kê được xác định khi  $p < 0,05$ .

- Hồi quy logistic:

Hồi quy logistic nhị phân được sử dụng để xác định mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh và tình trạng loãng xương. Biến phụ thuộc là tình trạng loãng xương được định nghĩa theo tiêu chuẩn WHO 1994, trong đó loãng xương khi T-score  $\leq -2,5$  (nhận giá trị 1) và không loãng xương khi T-score  $> -2,5$  (nhận giá trị 0). Biến độc lập là nồng độ sclerostin huyết thanh.

Kết quả được trình bày dưới dạng tỷ số chênh (OR) và khoảng tin cậy 95% (KTC 95%). Ngưỡng có ý nghĩa thống kê được xác định khi  $p < 0,05$ .

### **2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

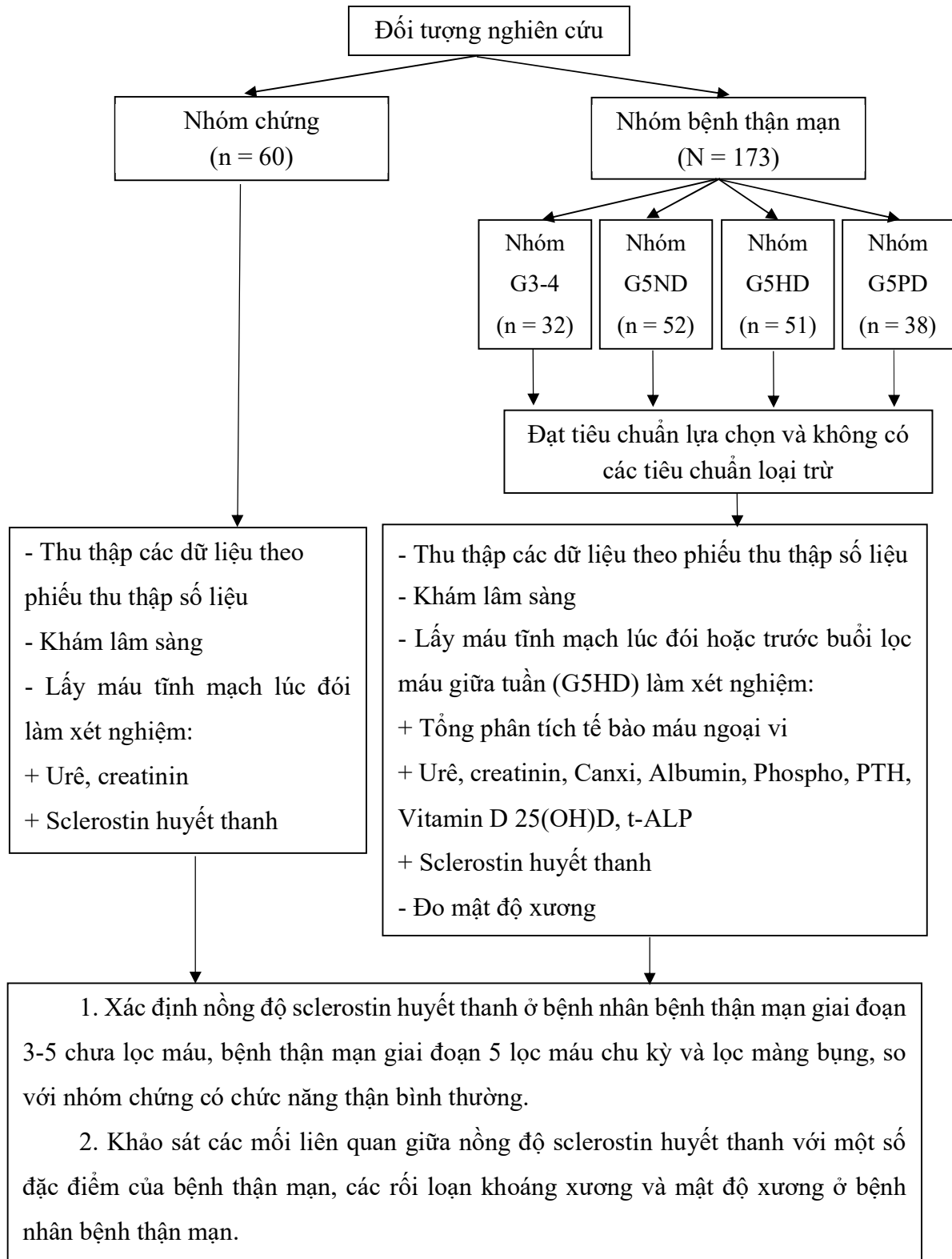
- Nghiên cứu đã được chấp thuận của Hội đồng đạo đức y sinh học Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế số H2023/045. Quá trình nghiên cứu được thực hiện theo đúng các chuẩn mực đạo đức cơ bản trong nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam.

- Chúng tôi thực hiện công trình nghiên cứu trên tinh thần vì lợi ích bệnh nhân là trên hết, không làm tổn hại đến bệnh nhân. Các thông tin của đối tượng chỉ nhằm mục đích nghiên cứu. Nghiên cứu nhằm đánh giá tình trạng sức khỏe của bệnh nhân chứ không nhằm mục đích nào khác. Việc tiến hành nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh viện và ban chủ nhiệm khoa thực hiện nghiên cứu.

- Bệnh nhân và người nhà được giải thích rõ ràng về đề tài và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Chi phí xét nghiệm sclerostin huyết thanh và các chi phí phát sinh do nghiên cứu viên chi trả, đảm bảo quyền lợi tốt nhất cho bệnh nhân.

## 2.4. SƠ ĐỒ THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU



**Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu**

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 233 người bao gồm 60 người khoẻ mạnh có chức năng thận bình thường thuộc nhóm chứng và 173 bệnh nhân bệnh thận mạn, cụ thể có 32 bệnh nhân giai đoạn 3-4, 52 bệnh nhân giai đoạn 5 chưa lọc máu, 51 bệnh nhân giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ và 38 bệnh nhân giai đoạn 5 lọc màng bụng liên tục ngoại trú, chúng tôi đã ghi nhận được các kết quả như sau:

### 3.1. NỒNG ĐỘ SCLEROSTIN HUYẾT THANH TRÊN ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

#### 3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1.1. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu**

|                               | Nhóm chứng <sup>1</sup><br>(n = 60) | Nhóm bệnh thận mạn     |                        |                        |                        |                                 |                      |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|----------------------|
|                               |                                     | G3-4<br>(n = 32)       | G5ND<br>(n = 52)       | G5HD<br>(n = 51)       | G5PD<br>(n = 38)       | Chung <sup>2</sup><br>(N = 173) | p <sup>1&amp;2</sup> |
| <b>Tuổi<br/>(Năm)</b>         | 48,00<br>(39,00-59,00)              | 55,50<br>(32,00-68,50) | 51,50<br>(36,00-67,00) | 48,00<br>(35,00-61,00) | 54,00<br>(44,00-62,00) | 53,00<br>(37,00-64,00)          | 0,473                |
| <b>Giới tính<br/>(Nam/Nữ)</b> | 25/35                               | 16/16                  | 27/25                  | 31/20                  | 22/16                  | 96/77                           | 0,065                |

#### Nhận xét:

- Sự khác biệt về tuổi và tỷ lệ giới tính giữa nhóm chứng và nhóm BTM trong nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.2. Một số đặc điểm lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu**

|                                                    | Nhóm<br>chứng <sup>1</sup><br>(n = 60) | Nhóm bệnh thận mạn            |                               |                               |                               |                                 | p <sup>1&amp;2</sup> |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|
|                                                    |                                        | G3-4<br>(n = 32)              | G5ND<br>(n = 52)              | G5HD<br>(n = 51)              | G5PD<br>(n = 38)              | Chung <sup>2</sup><br>(N = 173) |                      |
| <b>BMI</b><br>(kg/m <sup>2</sup> )                 | 24,58 ±<br>2,48                        | 23,14 ±<br>4,65               | 20,66 ±<br>2,82               | 19,38 ±<br>2,16               | 21,42 ±<br>2,94               | 20,91 ±<br>3,34                 | <b>0,001</b>         |
| <b>HATT</b><br>(mmHg)                              | 115,00<br>(107,50-<br>125,00)          | 140,00<br>(120,00-<br>160,00) | 150,00<br>(140,00-<br>160,00) | 150,00<br>(130,00-<br>160,00) | 140,00<br>(130,00-<br>150,00) | 140,00<br>(130,00-<br>160,00)   | <b>0,001</b>         |
| <b>HATTr</b><br>(mmHg)                             | 70,00<br>(60,00<br>-70,00)             | 80,00<br>(80,00<br>-90,00)    | 80,00<br>(80,00<br>-90,00)    | 80,00<br>(80,00<br>-90,00)    | 80,00<br>(80,00<br>-80,00)    | 80,00<br>(80,00<br>-90,00)      | <b>0,001</b>         |
| <b>THA</b><br>(n, %)                               | n = 0<br>(0%)                          | n = 17<br>(53,13%)            | n = 43<br>(82,69%)            | n = 38<br>(74,51%)            | n = 21<br>(55,26%)            | n = 119<br>(68,79%)             | <b>0,001</b>         |
| <b>Thời gian<br/>phát hiện<br/>BTM<br/>(Tháng)</b> |                                        | 9,00<br>(2,50-<br>12,00)      | 10,00<br>(3,50-<br>24,00)     | 54,00<br>(36,0-<br>96,00)     | 36,00<br>(24,00-<br>66,00)    | 24,00<br>(7,00-<br>60,00)       |                      |
| <b>Thời gian<br/>lọc máu<br/>(Tháng)</b>           |                                        |                               |                               | 48,00<br>(18,00-<br>72,00)    | 36,00<br>(24,00-<br>66,00)    |                                 |                      |
|                                                    |                                        |                               |                               | p = 0,510                     |                               |                                 |                      |

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ THA trong nhóm BTM là 68,79%, cao nhất ở nhóm G5ND (82,69%). Thời gian phát hiện BTM ở nhóm BTM chung là 24,00 (7,00-60,00) tháng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian lọc máu giữa 2 nhóm BTM lọc máu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.3. Một số xét nghiệm huyết học, sinh hoá trên bệnh nhân BTM**

| Chỉ số                   | Chung <sup>1</sup><br>(N = 173) | G3-4 <sup>2</sup><br>(n = 32) | G5ND <sup>3</sup><br>(n = 52) | G5HD <sup>4</sup><br>(n = 51) | G5PD <sup>5</sup><br>(n = 38) | p <sup>2&amp;3</sup> | p <sup>4&amp;5</sup> |
|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Hb</b><br>(g/dL)      | 9,20 ± 1,92                     | 10,25 ± 1,74                  | 8,39 ± 1,57                   | 8,84 ± 1,89                   | 9,90 ± 1,96                   | <b>&lt;0,001</b>     | <b>0,011</b>         |
| <b>Tiểu cầu</b><br>(G/L) | 237,00<br>(180,00-302,00)       | 300,00<br>(219,50-353,00)     | 228,00<br>(161,50-302,00)     | 214,00<br>(170,00-278,00)     | 239,50<br>(183,00-300,00)     | <b>&lt;0,001</b>     | 0,877                |
| <b>Albumin</b><br>(g/L)  | 35,30<br>(31,00-38,80)          | 31,65<br>(22,35-36,60)        | 35,70<br>(30,75-38,15)        | 38,60<br>(34,60-40,90)        | 33,15<br>(30,20-36,30)        | <b>0,016</b>         | <b>&lt;0,001</b>     |

**Nhận xét:**

- Nồng độ Hb và tiểu cầu giảm dần từ G3-4 sang G5ND ( $p < 0,05$ ), trong khi albumin máu ở G3-4 thấp hơn G5ND ( $p < 0,05$ ). Ở nhóm lọc máu, Hb ở nhóm G5HD thấp hơn và albumin máu cao hơn nhóm G5PD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), trong khi đó số lượng tiểu cầu không khác biệt giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.4. Nồng độ urê, creatinin và MLCT của đối tượng nghiên cứu**

| Chỉ số                                             | Nhóm chứng <sup>1</sup><br>(n = 60) | G3-4<br>(n = 32)       | G5ND<br>(n = 52)       | G5HD<br>(n = 51)       | G5PD<br>(n = 38)       | Chung <sup>2</sup><br>(N = 173) |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|
| <b>Urê</b><br>(mmol/l)                             | 4,60<br>(3,90-5,30)                 | 11,20<br>(9,05-17,59)  | 30,07<br>(23,30-37,17) | 24,88<br>(18,98-30,20) | 19,52<br>(14,10-23,90) | 22,76<br>(14,67-30,20)          |
| <b>p<sup>1&amp;2</sup> &lt; 0,001</b>              |                                     |                        |                        |                        |                        |                                 |
| <b>Creatinin</b><br>(μmol/l)                       | 67,62 ± 12,19                       | 196,45 ± 68,45         | 860,63 ± 414,26        | 973,06 ± 296,62        | 979,08 ± 267,49        | 796,94 ± 421,35                 |
| <b>p<sup>1&amp;2</sup> &lt; 0,001</b>              |                                     |                        |                        |                        |                        |                                 |
| <b>MLCT</b><br>(ml/phút/<br>1,73m <sup>2</sup> da) | 98,00<br>(92,00-108,50)             | 32,00<br>(21,50-44,50) | 5,50<br>(4,00-8,50)    | 4,00<br>(4,00-6,00)    | 4,00<br>(4,00-5,00)    | 5,00<br>(4,00-9,00)             |
| <b>p<sup>1&amp;2</sup> &lt; 0,001</b>              |                                     |                        |                        |                        |                        |                                 |

**Nhận xét:**

- Nồng độ urê, creatinin của nhóm chứng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân BTM chung ( $p < 0,001$ ) và MLCT ước tính ở nhóm chứng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân BTM chung ( $p < 0,001$ ).

### 3.1.1.2. Các đặc điểm về khoáng xương, mật độ xương của đối tượng nghiên cứu

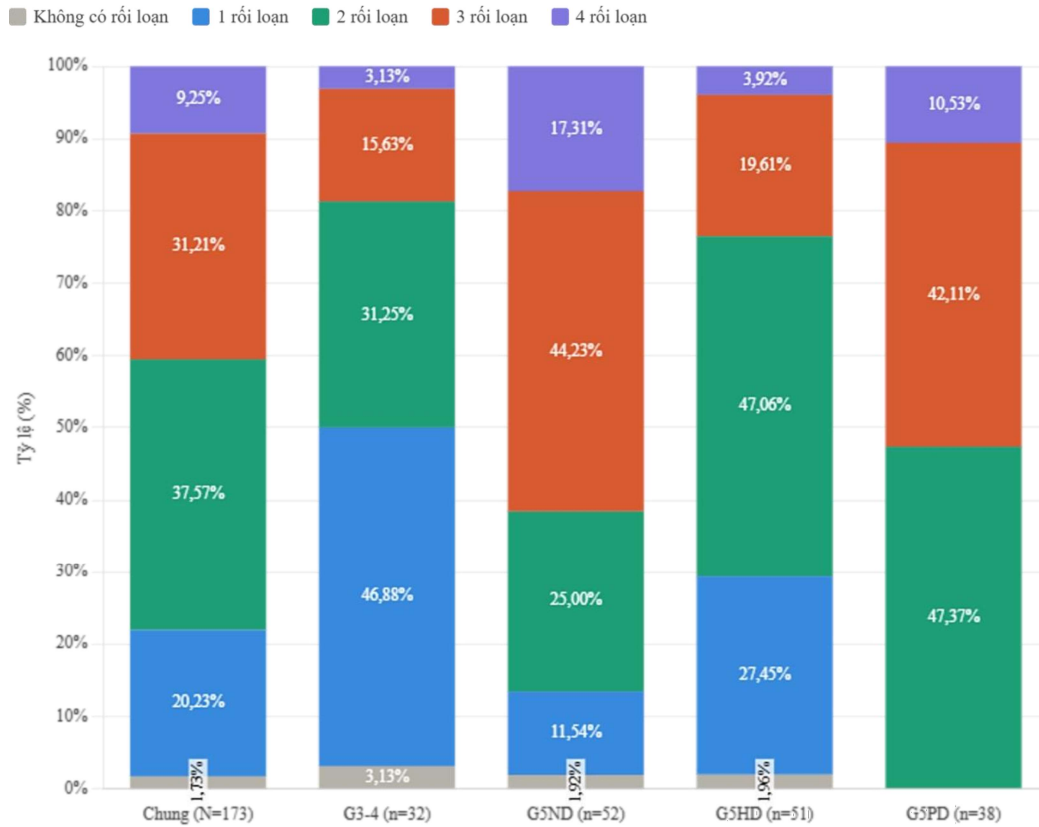
**Bảng 3.5. Các chỉ số khoáng xương trên bệnh nhân BTM**

| Chỉ số                                              | Chung <sup>1</sup><br>(N = 173) | G3-4 <sup>2</sup><br>(n = 32) | G5ND <sup>3</sup><br>(n = 52) | G5HD <sup>4</sup><br>(n = 51) | G5PD <sup>5</sup><br>(n = 38)  | p <sup>2&amp;3</sup> | p <sup>4&amp;5</sup> |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>CaHC</b><br>(mmol/L)                             | 2,20 ±<br>0,23                  | 2,27 ±<br>0,10                | 2,06 ±<br>0,21                | 2,33 ±<br>0,22                | 2,17 ±<br>0,24                 | <b>&lt;0,001</b>     | <b>0,001</b>         |
| <b>Phospho</b><br>(mmol/L)                          | 1,83 ±<br>0,57                  | 1,28 ±<br>0,30                | 2,01 ±<br>0,50                | 2,03 ±<br>0,59                | 1,77 ±<br>0,53                 | <b>&lt;0,001</b>     | <b>0,034</b>         |
| <b>CaxP</b><br>(mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> ) | 3,83<br>(3,01-<br>4,81)         | 2,92<br>(2,52-<br>3,12)       | 4,04<br>(3,40-<br>4,65)       | 4,60<br>(3,73-<br>5,94)       | 3,58<br>(2,82-<br>4,81)        | <b>&lt;0,001</b>     | <b>0,004</b>         |
| <b>PTH</b><br>(pg/mL)                               | 257,30<br>(89,98-<br>530,10)    | 61,58<br>(44,65-<br>80,11)    | 238,90<br>(143,15-<br>377,40) | 364,50<br>(171,90-<br>947,50) | 751,90<br>(303,00-<br>1428,00) | <b>&lt;0,001</b>     | <b>0,024</b>         |
| <b>t-ALP</b><br>(U/L)                               | 69,60<br>(51,80-<br>106,40)     | 58,05<br>(46,25-<br>78,45)    | 55,65<br>(47,75-<br>72,35)    | 80,60<br>(58,90-<br>116,70)   | 117,45<br>(70,20-<br>224,00)   | 0,905                | <b>0,019</b>         |
| <b>25(OH)D</b><br>(ng/mL)                           | 22,87<br>(14,3-<br>32,23)       | 18,14<br>(6,86-<br>27,21)     | 19,08<br>(13,35-<br>25,76)    | 36,43<br>(28,00-<br>44,85)    | 19,73<br>(12,93-<br>25,64)     | 0,306                | <b>&lt;0,001</b>     |

**Nhận xét:**

- Nhóm chưa lọc máu: Nhóm G5ND có nồng độ phospho máu, PTH và tích CaxP cao hơn và CaHC thấp hơn nhóm G3-4 có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về t-ALP và 25(OH)D giữa hai nhóm BTM chưa lọc máu ( $p > 0,05$ ).

- Nhóm lọc máu: Nhóm G5HD có nồng độ CaHC, phospho máu, tích CaxP và 25(OH)D cao hơn, trong khi đó PTH và t-ALP thấp hơn nhóm G5PD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.1. Phân bố số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời ở bệnh nhân BTM**

**Nhận xét:**

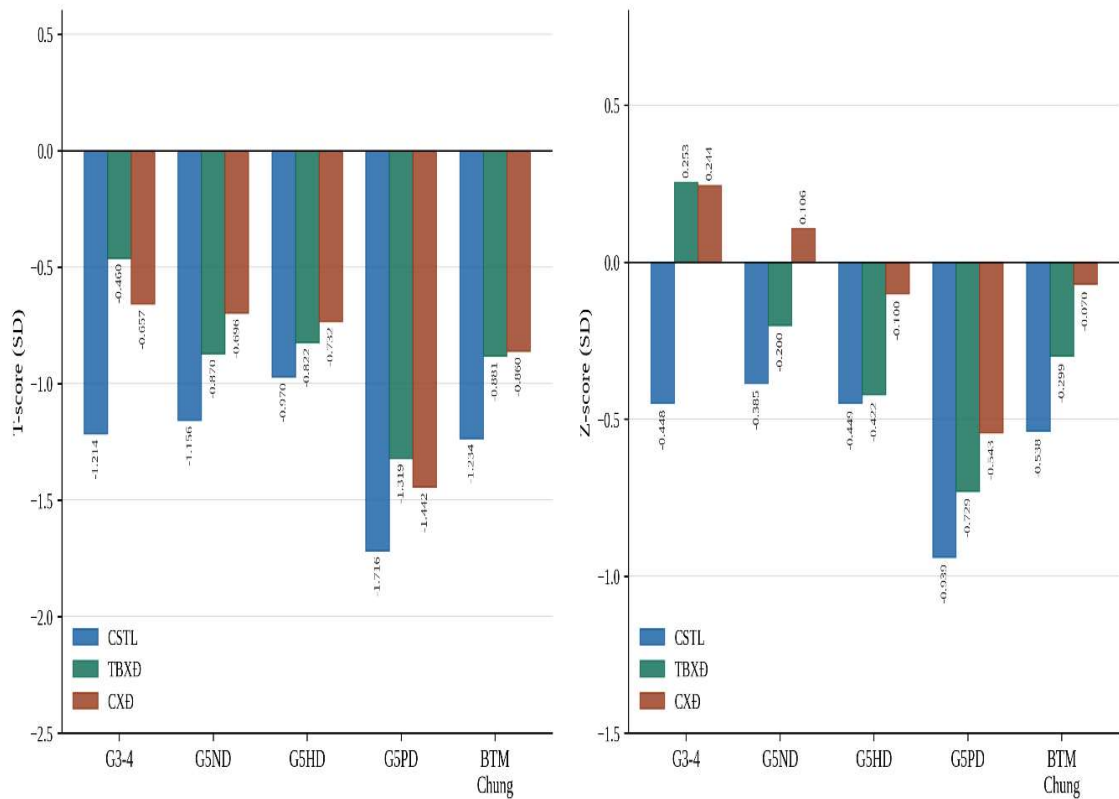
- Đa số bệnh nhân BTM chung có 2-3 rối loạn khoáng xương đồng thời (68,78%). Nhóm G5ND có tỷ lệ 3-4 rối loạn đồng thời cao nhất (61,54%), cho thấy mức độ rối loạn nặng hơn ở giai đoạn 5 chưa lọc máu. Nhóm G5PD không ghi nhận trường hợp nào không có rối loạn hoặc chỉ có 1 rối loạn, với đa số tập trung ở 2-3 rối loạn (89,48%).

**Bảng 3.6. Mật độ xương ở bệnh nhân BTM tại các vị trí đo**

| <b>Vị trí đo MĐX</b> | <b>Nhóm BTM</b> | <b>MĐX (g/cm<sup>2</sup>)</b> | <b>p</b>     |
|----------------------|-----------------|-------------------------------|--------------|
| <b>CSTL</b>          | G3-4 (n = 32)   | 0,984 ± 0,269                 | <b>0,080</b> |
|                      | G5ND (n = 52)   | 0,975 ± 0,196                 |              |
|                      | G5HD (n = 51)   | 1,003 ± 0,194                 |              |
|                      | G5PD (n = 38)   | 0,905 ± 0,188                 |              |
|                      | Chung (N = 173) | 0,970 ± 0,210                 |              |
| <b>TBXĐ</b>          | G3-4 (n = 32)   | 0,872 ± 0,177                 | <b>0,033</b> |
|                      | G5ND (n = 52)   | 0,848 ± 0,209                 |              |
|                      | G5HD (n = 51)   | 0,840 ± 0,194                 |              |
|                      | G5PD (n = 38)   | 0,771 ± 0,164                 |              |
|                      | Chung (N = 173) | 0,833 ± 0,191                 |              |
| <b>CXĐ</b>           | G3-4 (n = 32)   | 0,819 ± 0,201                 | <b>0,105</b> |
|                      | G5ND (n = 52)   | 0,817 ± 0,188                 |              |
|                      | G5HD (n = 51)   | 0,820 ± 0,221                 |              |
|                      | G5PD (n = 38)   | 0,737 ± 0,185                 |              |
|                      | Chung (N = 173) | 0,801 ± 0,201                 |              |

**Nhận xét:**

- MĐX tại TBXĐ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm, trong đó MĐX thấp nhất ở nhóm G5PD và cao nhất ở nhóm G3-4 ( $p < 0,05$ ).
- MĐX tại CSTL và CXĐ không khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.2. Chỉ số T-score và Z-score ở bệnh nhân bệnh thận mạn**

**Nhận xét:**

- Nhóm G5PD có T-score và Z-score trung bình thấp nhất ở cả ba vị trí đo.
- Nhóm G3-4 có T-score và Z-score trung bình cao nhất ở TBXD và CXĐ, trong khi nhóm G5HD có T-score cao nhất ở CSTL.

**Bảng 3.7. Tỷ lệ loãng xương theo WHO dựa vào mật độ xương tại từng vị trí**

| <b>Đối tượng</b><br><b>Vị trí</b> | <b>G3-4</b> |               | <b>G5ND</b> |               | <b>G5HD</b> |               | <b>G5PD</b> |               | <b>BTM Chung</b> |               |
|-----------------------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|------------------|---------------|
| <b>CSTL</b>                       | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>         | <b>%</b>      |
| Loãng xương                       | 10          | 31,25         | 9           | 17,31         | 7           | 13,73         | 12          | 31,58         | 38               | 21,97         |
| Thiếu xương                       | 6           | 18,75         | 14          | 26,92         | 17          | 33,33         | 16          | 42,11         | 53               | 30,64         |
| Bình thường                       | 16          | 50,00         | 29          | 55,77         | 27          | 52,94         | 10          | 26,31         | 82               | 47,39         |
| <b>CXD</b>                        | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>         | <b>%</b>      |
| Loãng xương                       | 6           | 18,75         | 4           | 7,69          | 9           | 17,65         | 5           | 13,16         | 24               | 13,87         |
| Thiếu xương                       | 8           | 25,00         | 16          | 30,77         | 14          | 27,45         | 22          | 57,89         | 60               | 34,68         |
| Bình thường                       | 18          | 56,25         | 32          | 61,54         | 28          | 54,90         | 11          | 28,95         | 89               | 51,45         |
| <b>TBXĐ</b>                       | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>         | <b>%</b>      |
| Loãng xương                       | 3           | 9,38          | 8           | 15,38         | 9           | 17,65         | 5           | 13,16         | 25               | 14,45         |
| Thiếu xương                       | 7           | 21,88         | 13          | 25,00         | 11          | 21,57         | 22          | 57,89         | 53               | 30,64         |
| Bình thường                       | 22          | 68,74         | 31          | 59,62         | 31          | 60,78         | 11          | 28,95         | 95               | 54,91         |
| <b>Tổng hợp</b>                   | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>    | <b>%</b>      | <b>n</b>         | <b>%</b>      |
| Loãng xương                       | 13          | 40,63         | 13          | 25,00         | 11          | 21,57         | 15          | 39,47         | 52               | 30,06         |
| Thiếu xương                       | 7           | 21,87         | 19          | 36,54         | 21          | 41,18         | 18          | 47,37         | 65               | 37,57         |
| Bình thường                       | 12          | 37,50         | 20          | 38,46         | 19          | 37,25         | 5           | 13,16         | 56               | 32,37         |
| <b>Tổng cộng</b>                  | <b>32</b>   | <b>100,00</b> | <b>52</b>   | <b>100,00</b> | <b>51</b>   | <b>100,00</b> | <b>38</b>   | <b>100,00</b> | <b>173</b>       | <b>100,00</b> |

**Nhận xét:**

- Tình trạng loãng xương và thiếu xương (ở 1 trong 3 vị trí đo) được ghi nhận chiếm khoảng hơn 2/3 ở bệnh nhân BTM chung, riêng nhóm G5PD rối loạn này gặp ở gần 90% số bệnh nhân (trong đó loãng xương chiếm 39,5% và thiếu xương chiếm 47,4%).

### 3.1.2. Nồng độ sclerostin huyết thanh của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.8. Nồng độ sclerostin huyết thanh của đối tượng nghiên cứu**

| Sclerostin (pg/mL)                                                                                                                                                                            | Trung vị (IQR)           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>G3-4<sup>1</sup> (n = 32)</b>                                                                                                                                                              | 940,65 (371,49-1588,00)  |
| <b>G5ND<sup>2</sup> (n = 52)</b>                                                                                                                                                              | 1316,45 (867,98-1982,90) |
| <b>G5HD<sup>3</sup> (n = 51)</b>                                                                                                                                                              | 584,21 (301,18-1479,50)  |
| <b>G5PD<sup>4</sup> (n = 38)</b>                                                                                                                                                              | 684,21 (407,48-940,35)   |
| <b>BTM chung<sup>5</sup> (N = 173)</b>                                                                                                                                                        | 870,37 (399,61-1524,80)  |
| <b>Nhóm chứng<sup>6</sup> (n = 60)</b>                                                                                                                                                        | 336,5 (251,63-436,69)    |
| $p^{1\&6} < 0,001$ ; $p^{2\&6} < 0,001$ ; $p^{3\&6} < 0,001$ ; $p^{4\&6} < 0,001$ ; $p^{5\&6} < 0,001$ ;<br>$p^{1\&2} = 0,047$ ; $p^{2\&3} < 0,001$ ; $p^{2\&4} < 0,001$ ; $p^{3\&4} = 0,839$ |                          |

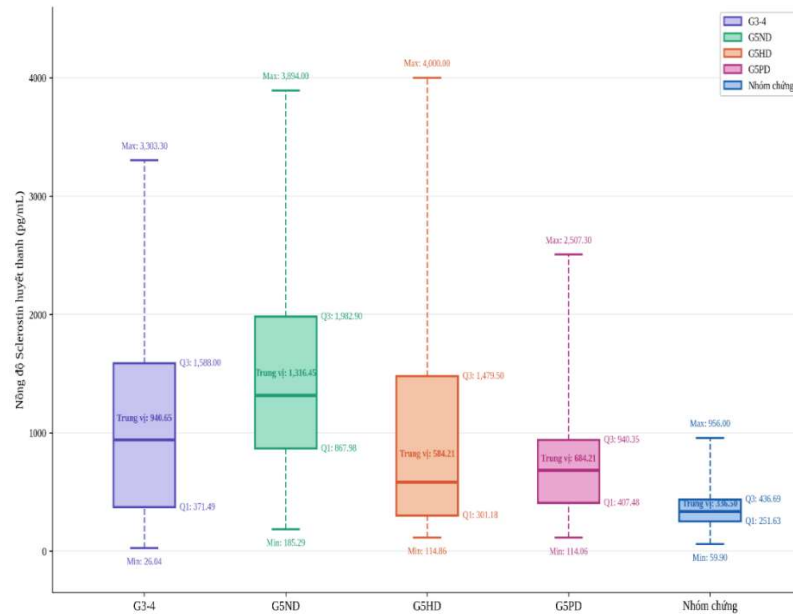
**Nhận xét:**

- Trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh ở tất cả các giai đoạn BTM đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Cụ thể, trung vị ở nhóm chứng là 336,50 pg/mL (251,63–436,69), trong khi đó nồng độ sclerostin huyết thanh các nhóm BTM dao động từ 584,21 đến 1316,45 pg/mL, cao hơn nhóm chứng từ 1,7 đến 3,9 lần.

- Ở nhóm bệnh nhân chưa lọc máu, sclerostin tăng dần theo giai đoạn BTM, nồng độ sclerostin ở nhóm G5ND cao hơn ở nhóm G3-4 có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Ở nhóm bệnh nhân lọc máu, sự khác biệt về nồng độ sclerostin không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm G5HD và G5PD ( $p > 0,05$ ).

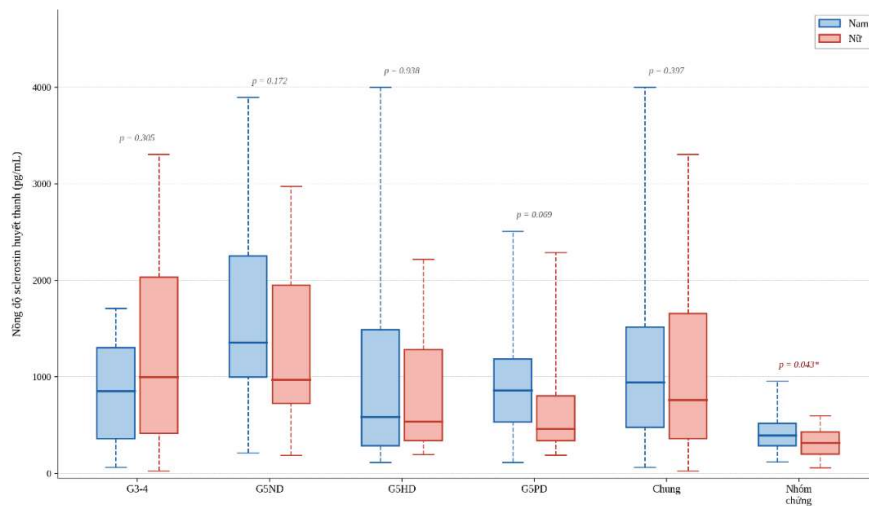
- Nồng độ sclerostin ở nhóm BTM giai đoạn 5 chưa lọc máu (G5ND) cao hơn ở 2 nhóm BTM đã lọc máu (G5HD và G5PD) đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.3. Nồng độ sclerostin huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo các giai đoạn bệnh thận mạn**

**Nhận xét:**

- Trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh giảm dần theo thứ tự nhóm G5ND, G3-4, G5PD, G5HD và đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.4. Nồng độ sclerostin huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo giới tính**

**Nhận xét:**

- Ở nhóm chứng, nồng độ sclerostin huyết thanh ở nam cao hơn ở nữ có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.9. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm tuổi ở bệnh nhân BTM**

| <b>Sclerostin (pg/mL)</b>            | <b>Nhóm tuổi</b> | <b>Trung vị (IQR)</b>    | <b>p</b>     |
|--------------------------------------|------------------|--------------------------|--------------|
| <b>G3-4</b><br><b>(n = 32)</b>       | < 40             | 305,12 (103,04-1000,00)  | <b>0,020</b> |
|                                      | 40 – 60          | 1095,23 (739,48-1566,90) |              |
|                                      | > 60             | 1408,20 (700,00-1937,40) |              |
| <b>G5ND</b><br><b>(n = 52)</b>       | < 40             | 1291,60 (457,79-1946,00) | 0,717        |
|                                      | 40 – 60          | 1336,95 (919,61-2358,55) |              |
|                                      | > 60             | 1274,30 (865,59-2009,00) |              |
| <b>G5HD</b><br><b>(n = 51)</b>       | < 40             | 366,14 (216,25-992,73)   | 0,238        |
|                                      | 40 – 60          | 615,79 (348,43-1479,50)  |              |
|                                      | > 60             | 717,55 (510,53-1484,70)  |              |
| <b>G5PD</b><br><b>(n = 38)</b>       | < 40             | 554,39 (305,12-1181,40)  | 0,977        |
|                                      | 40 – 60          | 631,58 (407,48-940,35)   |              |
|                                      | > 60             | 803,51 (421,26-907,02)   |              |
| <b>BTM Chung</b><br><b>(N = 173)</b> | < 40             | 552,64 (220,00-1356,80)  | <b>0,032</b> |
|                                      | 40 – 60          | 882,86 (509,01-1525,90)  |              |
|                                      | > 60             | 986,56 (510,53-1707,40)  |              |
| <b>Nhóm chứng</b><br><b>(n = 60)</b> | < 40             | 334,42 (285,71-399,35)   | 0,385        |
|                                      | 40 – 60          | 301,95 (198,53-476,53)   |              |
|                                      | > 60             | 383,12 (324,68-443,27)   |              |

**Nhận xét:**

- Nồng độ sclerostin huyết thanh tăng dần theo nhóm tuổi ở nhóm BTM chung và nhóm BTM giai đoạn 3-4 có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.10. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm tăng huyết áp**

| Nhóm BTM               | Sclerostin huyết thanh (pg/mL) |                          | p     |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------|
|                        | THA                            | Không THA                |       |
| <b>Chung (N = 173)</b> | 870,97 (457,79-1479,50)        | 863,45 (357,14-1686,80)  | 0,973 |
| <b>G3-4 (n = 32)</b>   | 986,56 (470,78-1408,20)        | 894,74 (305,12-1707,40)  | 0,985 |
| <b>G5ND (n = 52)</b>   | 1308,90 (775,44-1956,80)       | 1546,40 (941,36-2236,80) | 0,364 |
| <b>G5HD (n = 51)</b>   | 552,64 (289,37-1087,30)        | 1013,10 (356,30-1907,10) | 0,167 |
| <b>G5PD (n = 38)</b>   | 857,89 (529,82-1086,40)        | 435,04 (377,95-847,37)   | 0,146 |

**Nhận xét:**

- Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ sclerostin huyết thanh theo các nhóm có và không THA ở bệnh nhân BTM ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.11. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm rối loạn canxi hiệu chỉnh**

| Nhóm BTM               | Sclerostin huyết thanh (pg/mL) |                              |                              | p            |
|------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
|                        | CaHC giảm                      | CaHC bình thường             | CaHC tăng                    |              |
| <b>Chung (N = 173)</b> | 1050,40<br>(754,83-1923,30)    | 756,14<br>(334,65-1490,30)   | 717,55<br>(510,53-1751,60)   | <b>0,017</b> |
| <b>G3-4 (n = 32)</b>   | 1010,80<br>(1010,80-1010,80)   | 850,00<br>(357,14-1521,60)   | 3303,30<br>(3303,30-3303,30) | 0,222        |
| <b>G5ND (n = 52)</b>   | 1688,80<br>(1194,40-2254,80)   | 941,36<br>(405,51 - 1564,90) | -                            | <b>0,003</b> |
| <b>G5HD (n = 51)</b>   | 781,99<br>(399,61-1484,70)     | 584,21<br>(330,71-1427,00)   | 613,16<br>(289,37-1751,60)   | 0,868        |
| <b>G5PD (n = 38)</b>   | 748,25<br>(428,15-900,88)      | 570,18<br>(377,95-1181,40)   | 631,58<br>(200,00-870,37)    | 0,862        |

**Nhận xét:**

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin theo tình trạng CaHC ở nhóm BTM chung và nhóm G5ND, trong đó sclerostin giảm dần từ nhóm giảm canxi máu, nhóm canxi máu bình thường và nhóm tăng canxi máu ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.12. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm rối loạn phospho**

| Nhóm BTM               | Sclerostin huyết thanh (pg/mL) |                             |                             | p            |
|------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
|                        | Phospho giảm                   | Phospho bình thường         | Phospho tăng                |              |
| <b>Chung (N = 173)</b> | 2247,85<br>(1078,56-3153,35)   | 777,68<br>(385,83-1192,10)  | 941,36<br>(375,98-1872,60)  | <b>0,047</b> |
| <b>G3-4 (n = 32)</b>   | -                              | 747,85<br>(342,94-1300,20)  | 1536,65<br>(908,03-1826,15) | 0,068        |
| <b>G5ND (n = 52)</b>   | 1984,06<br>(405,51-3562,60)    | 1087,30<br>(723,12-1324,00) | 1490,30<br>(941,36-2252,50) | 0,181        |
| <b>G5HD (n = 51)</b>   | 2247,85<br>(1751,60-2744,10)   | 635,09<br>(285,43-1192,10)  | 550,88<br>(301,18-1479,50)  | 0,167        |
| <b>G5PD (n = 38)</b>   | -                              | 756,14<br>(435,04-907,02)   | 570,18<br>(297,24-1086,40)  | 0,692        |

**Nhận xét:**

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin theo tình trạng phospho máu ở nhóm BTM chung, trong đó sclerostin giảm dần từ nhóm giảm phospho máu, nhóm tăng phospho máu và nhóm có phospho máu bình thường ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.13. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm rối loạn tích CaxP**

| Nhóm BTM               | Sclerostin huyết thanh (pg/mL) |                          | p     |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------|
|                        | Tích CaxP bình thường          | Tích CaxP tăng           |       |
| <b>Chung (N = 173)</b> | 907,02 (421,26-1484,70)        | 793,86 (354,34-1570,15)  | 0,905 |
| <b>G3-4 (n = 32)</b>   | 986,56 (357,14-1654,40)        | 805,26 (805,26-805,26)   | 0,871 |
| <b>G5ND (n = 52)</b>   | 1234,35 (750,00-1900,60)       | 1423,55 (897,85-2252,50) | 0,366 |
| <b>G5HD (n = 51)</b>   | 635,09 (330,71-1427,00)        | 584,21 (301,18-1479,50)  | 0,761 |
| <b>G5PD (n = 38)</b>   | 746,49 (421,26-907,02)         | 600,88 (287,97-1295,90)  | 0,938 |

**Nhận xét:**

- Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm có nồng độ tích CaxP bình thường hay tăng trên bệnh nhân BTM ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.14. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm rối loạn PTH**

| <b>Nhóm<br/>BTM</b>        | <b>Sclerostin huyết thanh (pg/mL)</b> |                             |                              | <b>p</b>     |
|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------|
|                            | <b>PTH giảm</b>                       | <b>PTH bình thường</b>      | <b>PTH tăng</b>              |              |
| <b>Chung<br/>(N = 173)</b> | 1134,35<br>(782,46-1956,80)           | 957,38<br>(501,33-1579,40)  | 705,26<br>(330,71-1308,90)   | <b>0,009</b> |
| <b>G3-4<br/>(n = 32)</b>   | 850,00<br>(462,60-1521,60)            | 700,00<br>(328,74-1000,00)  | 1192,20<br>(986,56-1707,40)  | 0,446        |
| <b>G5ND<br/>(n = 52)</b>   | 983,34<br>(865,59-1956,80)            | 1324,00<br>(750,00-1900,60) | 1354,20<br>(1087,30-2254,80) | 0,582        |
| <b>G5HD<br/>(n = 51)</b>   | 1524,80<br>(1087,30-2216,50)          | 672,16<br>(369,82-1186,31)  | 368,11<br>(254,69-710,56)    | <b>0,004</b> |
| <b>G5PD<br/>(n = 38)</b>   | 1181,40<br>(377,95-2288,60)           | 1225,95<br>(861,40-1505,40) | 554,39<br>(348,43-857,89)    | <b>0,036</b> |

**Nhận xét:**

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin theo tình trạng PTH ở nhóm G5HD, G5PD và BTM chung ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.15. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo nhóm rối loạn 25(OH)D**

| <b>Nhóm<br/>BTM</b>    | <b>Sclerostin huyết thanh (pg/mL)</b>     |                                           | <b>p</b> |
|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------|
|                        | <b>25(OH)D <math>\leq</math> 30 ng/mL</b> | <b>25(OH)D <math>&gt;</math> 30 ng/mL</b> |          |
| <b>Chung (N = 173)</b> | 969,14 (457,79-1593,90)                   | 603,51 (332,68-1500,55)                   | 0,092    |
| <b>G3-4 (n = 32)</b>   | 992,41 (328,74-1654,40)                   | 845,22 (462,60-1521,60)                   | 0,885    |
| <b>G5ND (n = 52)</b>   | 1291,60 (867,98-1982,90)                  | 1460,85 (873,25-2717,60)                  | 0,493    |
| <b>G5HD (n = 51)</b>   | 1087,30 (360,24-1751,60)                  | 521,51 (287,40-979,36)                    | 0,148    |
| <b>G5PD (n = 38)</b>   | 684,21 (414,37-960,26)                    | 667,78 (200,00-940,35)                    | 0,749    |

**Nhận xét:**

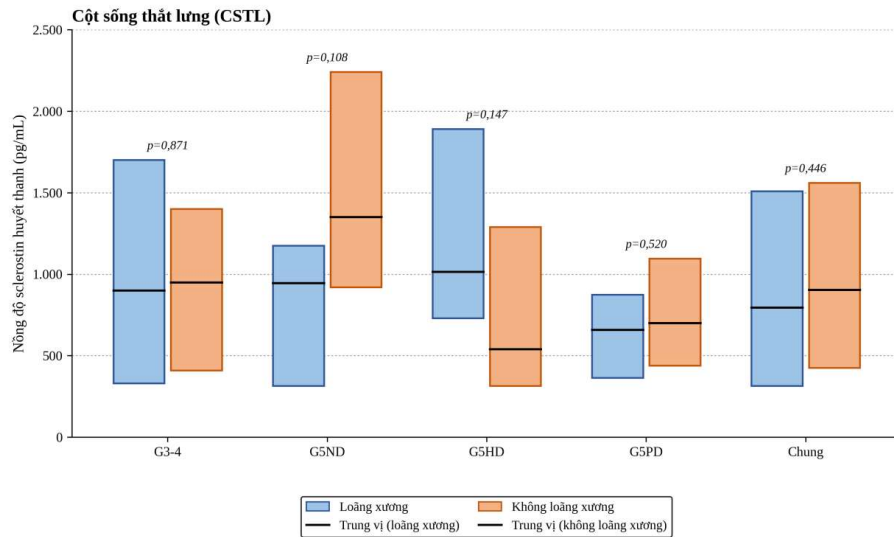
- Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin huyết thanh ở các nhóm có 25(OH)D  $\leq$  30 ng/mL hay  $>$  30 ng/mL ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.16. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo số rối loạn khoáng xương đồng thời trên bệnh nhân BTM**

| <b>Nhóm BTM</b>        | <b>Số rối loạn khoáng xương đồng thời</b> | <b>Số BN</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> | <b>Sclerostin huyết thanh (pg/mL)</b> | <b>p</b>     |
|------------------------|-------------------------------------------|--------------|------------------|---------------------------------------|--------------|
| <b>Chung (N = 173)</b> | Không có                                  | 3            | 1,73%            | 945,61 (795,70-1564,90)               | <b>0,009</b> |
|                        | 1 rối loạn                                | 35           | 20,23%           | 492,13 (314,94-898,15)                |              |
|                        | 2 rối loạn                                | 65           | 37,57%           | 986,56 (405,51-1654,40)               |              |
|                        | 3 rối loạn                                | 54           | 31,21%           | 884,11 (421,26-1505,40)               |              |
|                        | 4 rối loạn                                | 16           | 9,25%            | 1552,90 (794,84-2253,65)              |              |
| <b>G3-4 (n = 32)</b>   | Không có                                  | 1            | 3,13%            | 795,70 (795,70-795,70)                | 0,594        |
|                        | 1 rối loạn                                | 15           | 46,88%           | 584,21 (328,74-1000,00)               |              |
|                        | 2 rối loạn                                | 10           | 31,25%           | 1300,20 (470,78-1707,40)              |              |
|                        | 3 rối loạn                                | 5            | 15,63%           | 1418,90 (805,26-1714,90)              |              |
|                        | 4 rối loạn                                | 1            | 3,13%            | 1010,80 (1010,80-1010,80)             |              |
| <b>G5ND (n = 52)</b>   | Không có                                  | 1            | 1,92%            | 1564,90 (1564,90-1564,90)             | <b>0,043</b> |
|                        | 1 rối loạn                                | 6            | 11,54%           | 736,56 (457,79-1101,50)               |              |
|                        | 2 rối loạn                                | 13           | 25,00%           | 1324,00 (405,51-1872,60)              |              |
|                        | 3 rối loạn                                | 23           | 44,23%           | 1059,50 (897,85-1686,80)              |              |
|                        | 4 rối loạn                                | 9            | 17,31%           | 2252,50 (1946,00-2532,10)             |              |
| <b>G5HD (n = 51)</b>   | Không có                                  | 1            | 1,96%            | 945,61 (945,61-945,61)                | 0,301        |
|                        | 1 rối loạn                                | 14           | 27,45%           | 407,48 (247,50-591,23)                |              |
|                        | 2 rối loạn                                | 24           | 47,06%           | 859,18 (295,26-1715,95)               |              |
|                        | 3 rối loạn                                | 10           | 19,61%           | 530,71 (360,24-1771,10)               |              |
|                        | 4 rối loạn                                | 2            | 3,92%            | 1235,45 (719,30-1751,60)              |              |
| <b>G5PD (n = 38)</b>   | Không có                                  |              |                  |                                       | 0,209        |
|                        | 1 rối loạn                                |              |                  |                                       |              |
|                        | 2 rối loạn                                | 18           | 47,37%           | 859,17 (488,19-1181,40)               |              |
|                        | 3 rối loạn                                | 16           | 42,11%           | 502,61 (266,31-859,65)                |              |
|                        | 4 rối loạn                                | 4            | 10,53%           | 581,22 (414,05-750,98)                |              |

**Nhận xét:**

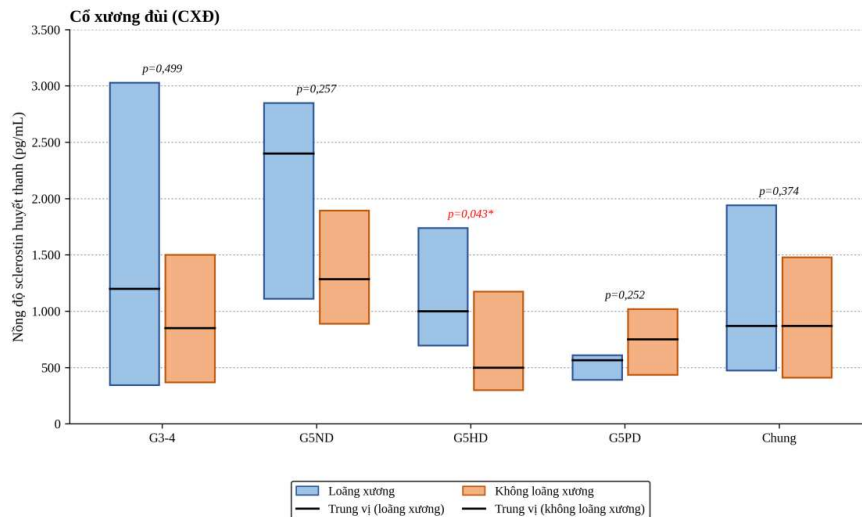
- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin theo số rối loạn khoáng xương đồng thời ở nhóm BTM chung và nhóm G5ND, trong đó nhóm có 4 rối loạn khoáng xương đồng thời có nồng độ sclerostin cao nhất ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.5. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo tình trạng loãng xương dựa vào T-score theo tiêu chuẩn WHO 1994 tại CSTL**

**Nhận xét:**

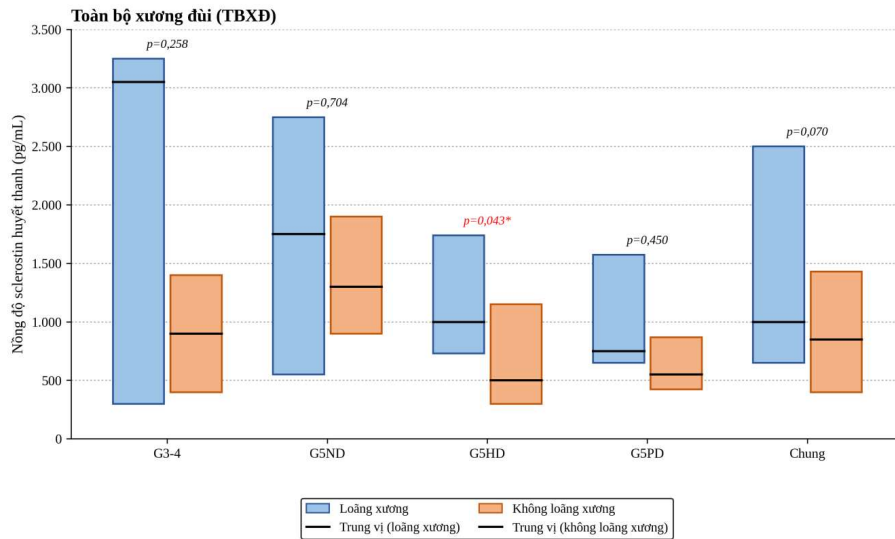
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin huyết thanh theo tình trạng loãng xương dựa vào T-score trên các nhóm bệnh nhân BTM tại vị trí CSTL.



**Biểu đồ 3.6. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo tình trạng loãng xương dựa vào T-score theo tiêu chuẩn WHO 1994 tại CXĐ**

**Nhận xét:**

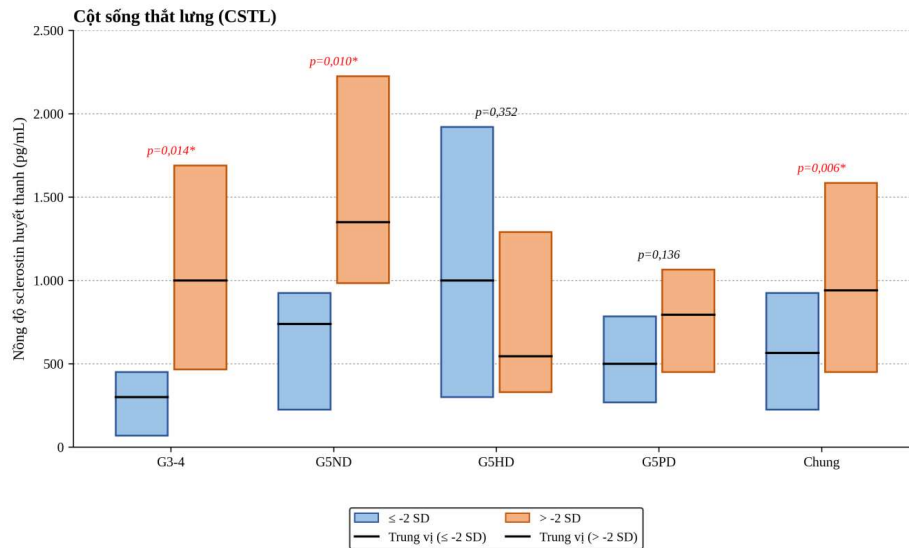
- Nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân BTM có loãng xương tại CXĐ cao hơn ở nhóm không có loãng xương có ý nghĩa thống kê ở nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.7. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo tình trạng loãng xương dựa vào T-score theo tiêu chuẩn WHO 1994 tại TBXD**

**Nhận xét:**

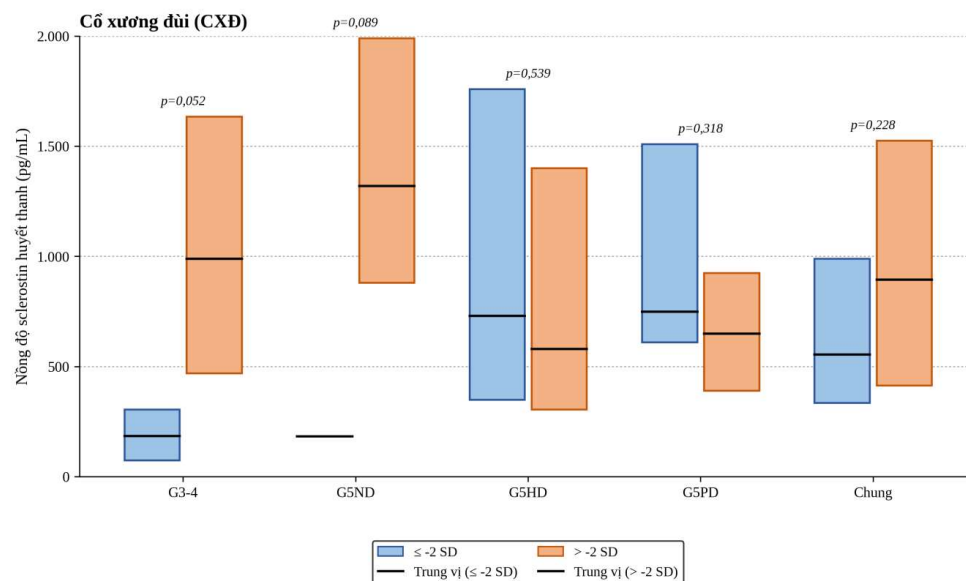
- Nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân BTM có loãng xương tại TBXD cao hơn ở nhóm không có loãng xương có ý nghĩa thống kê ở nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.8. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo chỉ số Z-score tại CSTL**

**Nhận xét:**

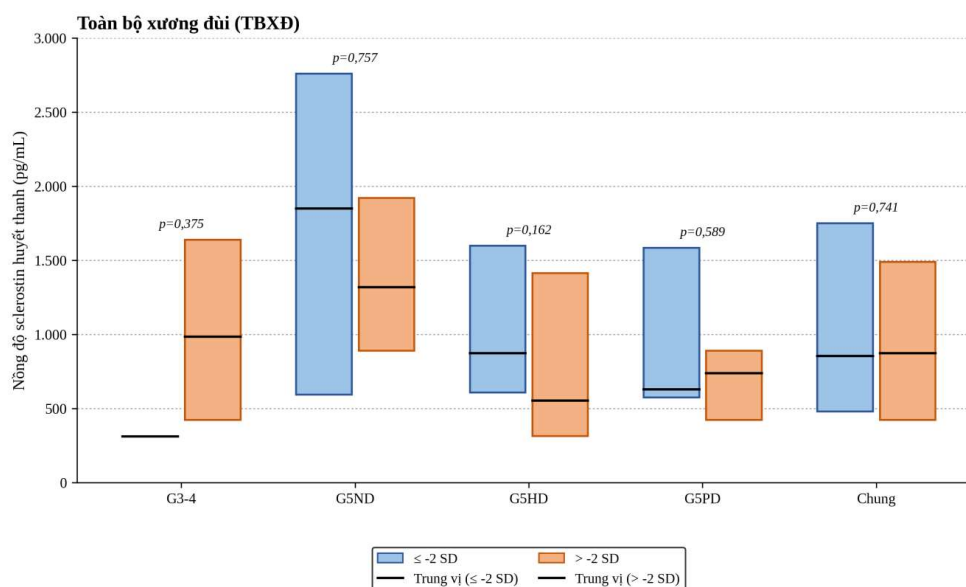
- Nồng độ sclerostin ở nhóm có Z-score  $\leq -2$  SD thấp hơn nhóm có Z-score  $> -2$  SD tại CSTL ở nhóm BTM chung, nhóm G3-4 và nhóm G5ND ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.9. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo chỉ số Z-score tại CXĐ**

**Nhận xét:**

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin huyết thanh theo Z-score trên các nhóm bệnh nhân BTM tại vị trí CXĐ.



**Biểu đồ 3.10. Nồng độ sclerostin huyết thanh theo chỉ số Z-score tại TBXĐ**

**Nhận xét:**

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin huyết thanh theo Z-score trên các nhóm bệnh nhân BTM tại vị trí TBXĐ.

### 3.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ SCLEROSTIN HUYẾT THANH VỚI CÁC RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN

3.2.1. Tương quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với các yếu tố chung trong bệnh thận mạn

**Bảng 3.17. Mối tương quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với một số yếu tố lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn**

| Đặc điểm                      |   | Sclerostin huyết thanh |                  |                  |                  |                  |
|-------------------------------|---|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                               |   | Chung<br>(N = 173)     | G3-4<br>(n = 32) | G5ND<br>(n = 52) | G5HD<br>(n = 51) | G5PD<br>(n = 38) |
| Tuổi                          | r | <b>0,224</b>           | <b>0,443</b>     | 0,112            | <b>0,281</b>     | 0,003            |
|                               | p | <b>0,003</b>           | <b>0,011</b>     | 0,430            | <b>0,046</b>     | 0,988            |
| BMI                           | r | 0,060                  | 0,112            | -0,144           | 0,125            | 0,091            |
|                               | p | 0,435                  | 0,543            | 0,310            | 0,383            | 0,588            |
| Thời gian<br>phát hiện<br>BTM | r | -0,141                 | 0,258            | 0,226            | <b>-0,329</b>    | 0,284            |
|                               | p | 0,064                  | 0,153            | 0,107            | <b>0,018</b>     | 0,084            |
| Thời gian<br>lọc máu          | r | -0,189                 |                  |                  | <b>-0,411</b>    | 0,253            |
|                               | p | 0,077                  |                  |                  | <b>0,003</b>     | 0,125            |
| HATT                          | r | -0,050                 | -0,146           | -0,086           | -0,158           | 0,131            |
|                               | p | 0,515                  | 0,424            | 0,544            | 0,267            | 0,435            |
| HATTr                         | r | -0,075                 | -0,241           | -0,021           | -0,238           | 0,039            |
|                               | p | 0,326                  | 0,183            | 0,882            | 0,092            | 0,818            |

**Nhận xét:**

- Tuổi tương quan thuận với sclerostin huyết thanh ở nhóm BTM chung, G3-4 và G5HD ( $p < 0,05$ ). Ở nhóm G5HD, thời gian phát hiện BTM và thời gian lọc máu tương quan nghịch với sclerostin ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.18. Mối tương quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với một số yếu tố cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn**

| Đặc điểm         |          | Sclerostin huyết thanh |                  |                  |                  |                  |
|------------------|----------|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                  |          | Chung<br>(N = 173)     | G3-4<br>(n = 32) | G5ND<br>(n = 52) | G5HD<br>(n = 51) | G5PD<br>(n = 38) |
| <b>Hb</b>        | <b>r</b> | -0,066                 | -0,084           | 0,097            | 0,077            | -0,180           |
|                  | <b>p</b> | 0,391                  | 0,646            | 0,493            | 0,592            | 0,280            |
| <b>Tiểu cầu</b>  | <b>r</b> | 0,108                  | 0,146            | 0,051            | -0,011           | <b>0,420</b>     |
|                  | <b>p</b> | 0,159                  | 0,426            | 0,720            | 0,936            | <b>0,009</b>     |
| <b>Albumin</b>   | <b>r</b> | -0,055                 | 0,116            | 0,222            | -0,229           | -0,229           |
|                  | <b>p</b> | 0,472                  | 0,528            | 0,113            | 0,107            | 0,167            |
| <b>Urê</b>       | <b>r</b> | <b>0,191</b>           | 0,111            | 0,239            | -0,103           | 0,299            |
|                  | <b>p</b> | <b>0,012</b>           | 0,545            | 0,088            | 0,472            | 0,068            |
| <b>Creatinin</b> | <b>r</b> | -0,104                 | 0,088            | 0,008            | <b>-0,300</b>    | <b>0,323</b>     |
|                  | <b>p</b> | 0,175                  | 0,634            | 0,957            | <b>0,032</b>     | <b>0,048</b>     |
| <b>MLCT</b>      | <b>r</b> | 0,106                  | <b>-0,351</b>    | -0,047           | <b>0,323</b>     | -0,193           |
|                  | <b>p</b> | 0,165                  | <b>0,049</b>     | 0,738            | <b>0,021</b>     | 0,246            |
| <b>t-ALP</b>     | <b>r</b> | <b>-0,207</b>          | 0,118            | -0,011           | -0,248           | -0,246           |
|                  | <b>p</b> | <b>0,006</b>           | 0,519            | 0,941            | 0,079            | 0,136            |

**Nhận xét:**

- Urê có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với sclerostin trong nhóm BTM chung ( $p < 0,05$ ). Creatinin có tương quan nghịch với sclerostin ở nhóm G5HD và tương quan thuận ở nhóm G5PD ( $p < 0,05$ ), trong khi MLCT cho thấy tương quan nghịch ở nhóm G3-4 và thuận ở nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ).

- Tiểu cầu có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê ở nhóm G5PD ( $p < 0,05$ ).

- t-ALP có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê trong nhóm BTM chung ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.2. Tương quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với các yếu tố khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn

**Bảng 3.19. Tương quan giữa sclerostin và các chỉ số khoáng xương trên bệnh nhân BTM**

| Chỉ số khoáng xương |          | Sclerostin huyết thanh |                  |                  |                  |                  |
|---------------------|----------|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                     |          | Chung<br>(N = 173)     | G3-4<br>(n = 32) | G5ND<br>(n = 52) | G5HD<br>(n = 51) | G5PD<br>(n = 38) |
| <b>CaHC</b>         | <b>r</b> | <b>-0,208</b>          | -0,180           | -0,237           | -0,059           | -0,044           |
|                     | <b>p</b> | <b>0,006</b>           | 0,325            | 0,090            | 0,679            | 0,792            |
| <b>Phospho</b>      | <b>r</b> | 0,066                  | 0,142            | 0,254            | -0,122           | -0,003           |
|                     | <b>p</b> | 0,387                  | 0,437            | 0,069            | 0,394            | 0,988            |
| <b>CaxP</b>         | <b>r</b> | -0,005                 | 0,139            | 0,111            | -0,150           | 0,015            |
|                     | <b>p</b> | 0,950                  | 0,447            | 0,435            | 0,293            | 0,928            |
| <b>PTH</b>          | <b>r</b> | <b>-0,219</b>          | 0,294            | 0,192            | <b>-0,444</b>    | <b>-0,341</b>    |
|                     | <b>p</b> | <b>0,004</b>           | 0,102            | 0,172            | <b>0,001</b>     | <b>0,036</b>     |
| <b>25(OH)D</b>      | <b>r</b> | -0,073                 | 0,169            | 0,129            | -0,252           | -0,010           |
|                     | <b>p</b> | 0,342                  | 0,356            | 0,361            | 0,074            | 0,952            |

**Nhận xét:**

- Canxi hiệu chỉnh có tương quan nghịch với sclerostin huyết thanh có ý nghĩa thống kê ở nhóm BTM chung ( $p < 0,05$ ).

- PTH có tương quan nghịch với sclerostin huyết thanh có ý nghĩa thống kê ở nhóm BTM chung, nhóm G5HD và G5PD ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.3. Tương quan giữa sclerostin huyết thanh với mật độ xương và các chỉ số T-score, Z-score ở bệnh nhân bệnh thận mạn

**Bảng 3.20. Tương quan giữa sclerostin và mật độ xương tại CSTL**

| Mật độ xương         |          | Sclerostin huyết thanh |                  |                  |                  |                  |
|----------------------|----------|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                      |          | Chung<br>(N = 173)     | G3-4<br>(n = 32) | G5ND<br>(n = 52) | G5HD<br>(n = 51) | G5PD<br>(n = 38) |
| <b>MĐX CSTL</b>      | <b>r</b> | 0,051                  | 0,014            | 0,177            | -0,261           | 0,169            |
|                      | <b>p</b> | 0,506                  | 0,940            | 0,209            | 0,064            | 0,311            |
| <b>T-score L1-L4</b> | <b>r</b> | 0,017                  | -0,150           | 0,022            | -0,132           | 0,177            |
|                      | <b>p</b> | 0,827                  | 0,438            | 0,879            | 0,360            | 0,295            |
| <b>Z-score L1-L4</b> | <b>r</b> | 0,136                  | 0,185            | 0,094            | -0,045           | 0,205            |
|                      | <b>p</b> | 0,076                  | 0,319            | 0,506            | 0,756            | 0,216            |
| <b>MĐX CXĐ</b>       | <b>r</b> | -0,055                 | -0,025           | 0,043            | <b>-0,375</b>    | -0,104           |
|                      | <b>p</b> | 0,472                  | 0,894            | 0,762            | <b>0,007</b>     | 0,536            |
| <b>T-score CXĐ</b>   | <b>r</b> | -0,088                 | -0,022           | -0,140           | <b>-0,312</b>    | -0,067           |
|                      | <b>p</b> | 0,260                  | 0,906            | 0,327            | <b>0,027</b>     | 0,696            |
| <b>Z-score CXĐ</b>   | <b>r</b> | 0,004                  | 0,208            | -0,106           | -0,229           | -0,013           |
|                      | <b>p</b> | 0,963                  | 0,253            | 0,460            | 0,106            | 0,939            |
| <b>MĐX TBXĐ</b>      | <b>r</b> | -0,013                 | 0,071            | 0,069            | <b>-0,304</b>    | 0,000            |
|                      | <b>p</b> | 0,867                  | 0,698            | 0,629            | <b>0,030</b>     | 0,999            |
| <b>T-score TBXĐ</b>  | <b>r</b> | -0,034                 | 0,024            | -0,009           | <b>-0,306</b>    | 0,060            |
|                      | <b>p</b> | 0,660                  | 0,900            | 0,953            | <b>0,031</b>     | 0,723            |
| <b>Z-score TBXĐ</b>  | <b>r</b> | 0,040                  | 0,169            | -0,016           | -0,228           | 0,157            |
|                      | <b>p</b> | 0,608                  | 0,354            | 0,911            | 0,108            | 0,347            |

**Nhận xét:**

- Sclerostin huyết thanh có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với MĐX, T-score tại CXĐ và MĐX, T-score tại TBXĐ ở nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.4. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM

**Bảng 3.21. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM chung**

| <b>Biến</b>                    | <b>Hồi quy đơn biến</b>       |                                                          |                   | <b>Hồi quy đa biến</b><br><b>R<sup>2</sup> hiệu chỉnh = 0,158;</b><br><b>p &lt; 0,001</b> |                      |                  |
|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|
|                                | <b>β</b>                      | <b>KTC 95%</b>                                           | <b>p</b>          | <b>β</b>                                                                                  | <b>KTC 95%</b>       | <b>p</b>         |
| <b>Tuổi</b>                    | <b>0,014</b>                  | <b>0,007; 0,022</b>                                      | <b>&lt; 0,001</b> | <b>0,015</b>                                                                              | <b>0,008; 0,022</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Thời gian phát hiện BTM</b> | <b>-0,003</b>                 | <b>-0,006; -0,017x10<sup>-3</sup></b>                    | <b>0,049</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |
| <b>Thời gian lọc máu</b>       | <b>-0,004</b>                 | <b>-0,008; 0,319 x10<sup>-3</sup></b>                    | <b>0,071</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |
| <b>Giới tính</b>               | <b>-0,114</b>                 | <b>-0,395; 0,167</b>                                     | <b>0,424</b>      | <b>-0,086</b>                                                                             | <b>-0,344; 0,173</b> | <b>0,514</b>     |
| <b>BMI</b>                     | <b>-0,032</b>                 | <b>-0,065; 0,002</b>                                     | <b>0,064</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |
| <b>HATT</b>                    | <b>-0,002</b>                 | <b>-0,009; 0,006</b>                                     | <b>0,692</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |
| <b>HATTr</b>                   | <b>-0,007</b>                 | <b>-0,023; 0,010</b>                                     | <b>0,432</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |
| <b>Hemoglobin</b>              | <b>-0,041</b>                 | <b>-0,113; 0,032</b>                                     | <b>0,271</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |
| <b>Log_Tiểu cầu</b>            | <b>0,190</b>                  | <b>-0,188; 0,568</b>                                     | <b>0,322</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |
| <b>Urê</b>                     | <b>0,017</b>                  | <b>0,005; 0,029</b>                                      | <b>0,005</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |
| <b>Creatinin</b>               | <b>-0,104x10<sup>-3</sup></b> | <b>-0,436x10<sup>-3</sup>;<br/>0,229x10<sup>-3</sup></b> | <b>0,539</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |
| <b>MLCT</b>                    | <b>-0,008</b>                 | <b>-0,020; 0,003</b>                                     | <b>0,170</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |
| <b>Albumin</b>                 | <b>0,007</b>                  | <b>-0,015; 0,029</b>                                     | <b>0,549</b>      | -                                                                                         | -                    | -                |

| Biến                     | Hồi quy đơn biến |                                 |       | Hồi quy đa biến<br>$R^2$ hiệu chỉnh = 0,158;<br>$p < 0,001$ |               |         |
|--------------------------|------------------|---------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|---------------|---------|
|                          | $\beta$          | KTC 95%                         | p     | $\beta$                                                     | KTC 95%       | p       |
| CaHC                     | -0,886           | -1,479; -0,293                  | 0,004 | -                                                           | -             | -       |
| CaxP                     | -0,023           | -0,127; 0,081                   | 0,666 | -                                                           | -             | -       |
| Log_PTH                  | -0,135           | -0,245; -0,024                  | 0,017 | -                                                           | -             | -       |
| Phospho                  | 0,089            | -0,154; 0,333                   | 0,471 | -                                                           | -             | -       |
| Log_25(OH)D              | 0,007            | -0,193; 0,207                   | 0,944 | -                                                           | -             | -       |
| Số rối loạn khoáng xương | 0,211            | 0,066; 0,356                    | 0,005 | 0,249                                                       | 0,112; 0,385  | < 0,001 |
| t-ALP                    | -0,001           | -0,002; -0,364x10 <sup>-3</sup> | 0,004 | -0,001                                                      | -0,002; 0,000 | 0,003   |

Các biến có phân phối lệch được chuyển đổi logarith<sub>10</sub> trước phân tích. Mô hình đa biến được xây dựng dựa trên cơ sở y văn và tính hợp lý sinh học; việc lựa chọn và loại trừ biến được trình bày chi tiết ở phần Phương pháp nghiên cứu. Tất cả các biến trong mô hình cuối đều có  $VIF < 5$ .

#### Nhận xét:

- Trong hồi quy tuyến tính đơn biến, các yếu tố có liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin ở nhóm BTM chung gồm: tuổi, urê, số rối loạn khoáng xương có liên quan thuận chiều; thời gian phát hiện BTM, CaHC, log\_PTH và t-ALP có liên quan nghịch chiều ( $p < 0,05$ ).

- Trong hồi quy tuyến tính đa biến, tuổi ( $\beta = 0,015$ ;  $p < 0,001$ ), số rối loạn khoáng xương ( $\beta = 0,249$ ;  $p < 0,001$ ) có liên quan thuận chiều và t-ALP ( $\beta = -0,001$ ;  $p = 0,003$ ) có liên quan nghịch chiều độc lập có ý nghĩa với nồng độ sclerostin. Mô hình có  $R^2$  hiệu chỉnh = 0,158, giải thích được khoảng 15,8% sự biến thiên của sclerostin ở nhóm BTM chung ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.22. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM giai đoạn G3-4**

| Biến                            | Hồi quy đơn biến |                       |              | Hồi quy đa biến<br>R <sup>2</sup> hiệu chỉnh = 0,309;<br>p = 0,007 |                        |                   |
|---------------------------------|------------------|-----------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
|                                 | $\beta$          | KTC 95%               | p            | $\beta$                                                            | KTC 95%                | p                 |
| <b>Tuổi</b>                     | <b>0,026</b>     | <b>0,010; 0,042</b>   | <b>0,003</b> | <b>0,030</b>                                                       | <b>(0,014; 0,046)</b>  | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Thời gian phát hiện BTM</b>  | 0,004            | -0,015; 0,023         | 0,663        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Giới tính</b>                | 0,215            | -0,628; 1,057         | 0,607        | 0,301                                                              | (-0,445; 1,046)        | 0,415             |
| <b>BMI</b>                      | 0,043            | -0,048; 0,134         | 0,340        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>HATT</b>                     | -0,001           | -0,019; 0,017         | 0,899        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>HATT<sub>r</sub></b>         | -0,019           | -0,061; 0,023         | 0,356        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Hemoglobin</b>               | -0,083           | -0,328; 0,163         | 0,497        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Log_Tiểu cầu</b>             | 0,051            | -0,962; 1,064         | 0,919        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Urê</b>                      | 0,007            | -0,045; 0,058         | 0,789        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Creatinin</b>                | 0,002            | -0,004; 0,008         | 0,483        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Mức lọc cầu thận</b>         | <b>-0,037</b>    | <b>-0,068; -0,005</b> | <b>0,024</b> | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Albumin</b>                  | 0,023            | -0,026; 0,073         | 0,344        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>CaHC</b>                     | -1,648           | -5,893; 2,598         | 0,434        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>CaxP</b>                     | 0,131            | -0,501; 0,764         | 0,675        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Log_PTH</b>                  | 0,725            | -0,072; 1,522         | 0,073        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Phospho</b>                  | 0,387            | -1,026; 1,801         | 0,580        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Log_25(OH)D</b>              | 0,280            | -0,209; 0,768         | 0,252        | -                                                                  | -                      | -                 |
| <b>Số rối loạn khoáng xương</b> | 0,277            | -0,191; 0,746         | 0,237        | <b>0,431</b>                                                       | <b>(-0,002; 0,865)</b> | <b>0,051</b>      |
| <b>t-ALP</b>                    | 0,002            | -0,004; 0,008         | 0,459        | 0,001                                                              | (-0,005; 0,006)        | 0,790             |

*Các biến có phân phối lệch được chuyển đổi logarith<sub>10</sub> trước phân tích. Mô hình đa biến được xây dựng dựa trên cơ sở y văn và tính hợp lý sinh học; việc lựa chọn và loại trừ biến được trình bày chi tiết ở phần Phương pháp nghiên cứu. Tất cả các biến trong mô hình cuối đều có VIF < 5.*

**Nhận xét:**

- Trong hồi quy tuyến tính đơn biến, tuổi có mối liên quan thuận và mức lọc cầu thận có mối liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin ở nhóm G3-4 ( $p < 0,05$ ).

- Trong hồi quy tuyến tính đa biến, tuổi ( $\beta = 0,030$ ;  $p < 0,001$ ) là yếu tố độc lập có liên quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin. Số rối loạn khoáng xương cũng cho thấy mối liên quan thuận chiều với sclerostin ( $\beta = 0,431$ ;  $p = 0,051$ ), tuy nhiên mức ý nghĩa chỉ đạt ngưỡng biên. Mô hình có  $R^2$  hiệu chỉnh = 0,309, cho thấy giải thích được khoảng 30,9% sự biến thiên của nồng độ sclerostin ở nhóm G3-4 ( $p = 0,007$ ).

**Bảng 3.23. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM giai đoạn G5ND**

| <b>Biến</b>                    | <b>Hồi quy đơn biến</b>   |                                                 |              | <b>Hồi quy đa biến</b><br><b><math>R^2</math> hiệu chỉnh = 0,133;</b><br><b><math>p = 0,030</math></b> |                     |              |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|
|                                | <b><math>\beta</math></b> | <b>KTC 95%</b>                                  | <b>p</b>     | <b><math>\beta</math></b>                                                                              | <b>KTC 95%</b>      | <b>p</b>     |
| <b>Tuổi</b>                    | 0,007                     | -0,005; 0,018                                   | 0,231        | <b>0,013</b>                                                                                           | <b>0,001; 0,026</b> | <b>0,033</b> |
| <b>Thời gian phát hiện BTM</b> | 0,003                     | -0,005; 0,012                                   | 0,448        | -                                                                                                      | -                   | -            |
| <b>Giới tính</b>               | -0,327                    | -0,745; 0,091                                   | 0,122        | -0,258                                                                                                 | -0,658; 0,141       | 0,199        |
| <b>BMI</b>                     | -0,022                    | -0,099; 0,054                                   | 0,559        | -                                                                                                      | -                   | -            |
| <b>HATT</b>                    | -0,004                    | -0,017; 0,008                                   | 0,484        | -                                                                                                      | -                   | -            |
| <b>HATTr</b>                   | -0,007                    | -0,031; 0,017                                   | 0,577        | -                                                                                                      | -                   | -            |
| <b>Hemoglobin</b>              | 0,039                     | -0,098; 0,176                                   | 0,574        | -                                                                                                      | -                   | -            |
| <b>Log_Tiểu cầu</b>            | 0,241                     | -0,318; 0,800                                   | 0,391        | -                                                                                                      | -                   | -            |
| <b>Urê</b>                     | <b>0,017</b>              | <b><math>0,404 \times 10^{-3}</math>; 0,034</b> | <b>0,045</b> | -                                                                                                      | -                   | -            |
| <b>Creatinin</b>               | $0,037 \times 10^{-3}$    | $-0,485 \times 10^{-3}$ ; 0,001                 | 0,888        | -                                                                                                      | -                   | -            |

| Biến                     | Hồi quy đơn biến |                     |              | Hồi quy đa biến<br>$R^2$ hiệu chỉnh = 0,133;<br>$p = 0,030$ |                     |              |
|--------------------------|------------------|---------------------|--------------|-------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|
|                          | $\beta$          | KTC 95%             | p            | $\beta$                                                     | KTC 95%             | p            |
| Mức lọc cầu thận         | -0,009           | -0,081; 0,063       | 0,809        | -                                                           | -                   | -            |
| Albumin                  | 0,030            | -0,010; 0,070       | 0,139        | -                                                           | -                   | -            |
| CaHC                     | -0,932           | -1,910; 0,046       | 0,061        | -                                                           | -                   | -            |
| CaxP                     | 0,065            | -0,141; 0,271       | 0,528        | -                                                           | -                   | -            |
| Log_PTH                  | 0,160            | -0,116; 0,437       | 0,248        | -                                                           | -                   | -            |
| Phospho                  | 0,309            | -0,112; 0,730       | 0,147        | -                                                           | -                   | -            |
| Log_25(OH)D              | 0,267            | -0,069; 0,603       | 0,117        | -                                                           | -                   | -            |
| Số rối loạn khoáng xương | <b>0,225</b>     | <b>0,011; 0,438</b> | <b>0,039</b> | <b>0,254</b>                                                | <b>0,042; 0,466</b> | <b>0,020</b> |
| t-ALP                    | -0,002           | -0,008; 0,005       | 0,575        | -0,005                                                      | -0,011; 0,002       | 0,194        |

Các biến có phân phối lệch được chuyển đổi  $\log_{10}$  trước phân tích. Mô hình đa biến được xây dựng dựa trên cơ sở y văn và tính hợp lý sinh học; việc lựa chọn và loại trừ biến được trình bày chi tiết ở phần Phương pháp nghiên cứu. Tất cả các biến trong mô hình cuối đều có  $VIF < 5$ .

#### Nhận xét:

- Trong hồi quy tuyến tính đơn biến, urê và số rối loạn khoáng xương có mối liên quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin ở nhóm G5ND ( $p < 0,05$ ).
- Trong hồi quy tuyến tính đa biến, tuổi ( $\beta = 0,013$ ;  $p = 0,033$ ) và số rối loạn khoáng xương ( $\beta = 0,254$ ;  $p = 0,020$ ) là các yếu tố độc lập có liên quan thuận có ý nghĩa với nồng độ sclerostin. Mô hình có  $R^2$  hiệu chỉnh = 0,133, giải thích được khoảng 13,3% sự biến thiên của sclerostin ở nhóm G5ND ( $p = 0,030$ ).

**Bảng 3.24. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM giai đoạn G5HD**

| <b>Biến</b>                    | <b>Hồi quy đơn biến</b> |                                       |              | <b>Hồi quy đa biến</b><br><b>R<sup>2</sup> hiệu chỉnh = 0,147;</b><br><b>p = 0,031</b> |                       |              |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|
|                                | <b>β</b>                | <b>KTC 95%</b>                        | <b>p</b>     | <b>β</b>                                                                               | <b>KTC 95%</b>        | <b>p</b>     |
| <b>Tuổi</b>                    | 0,017                   | -0,370x10 <sup>-3</sup> ; 0,035       | 0,055        | <b>0,018</b>                                                                           | <b>0,000; 0,035</b>   | <b>0,044</b> |
| <b>Thời gian phát hiện BTM</b> | -0,005                  | -0,009; 0,142x10 <sup>-3</sup>        | 0,057        | -                                                                                      | -                     | -            |
| <b>Thời gian lọc máu</b>       | <b>-0,006</b>           | <b>-0,011; -0,001</b>                 | <b>0,016</b> | <b>-0,007</b>                                                                          | <b>-0,014; -0,001</b> | <b>0,033</b> |
| <b>Giới tính</b>               | -0,027                  | -0,576; 0,522                         | 0,921        | 0,173                                                                                  | -0,371; 0,716         | 0,525        |
| <b>BMI</b>                     | 0,031                   | -0,094; 0,156                         | 0,621        | -                                                                                      | -                     | -            |
| <b>HATT</b>                    | -0,009                  | -0,024; 0,007                         | 0,256        | -                                                                                      | -                     | -            |
| <b>HATT<sub>tr</sub></b>       | -0,027                  | -0,063; 0,008                         | 0,128        | -                                                                                      | -                     | -            |
| <b>Hemoglobin</b>              | 0,026                   | -0,117; 0,170                         | 0,713        | -                                                                                      | -                     | -            |
| <b>Log_Tiểu cầu</b>            | -0,090                  | -0,974; 0,793                         | 0,838        | -                                                                                      | -                     | -            |
| <b>Urê</b>                     | -0,004                  | -0,032; 0,024                         | 0,760        | -                                                                                      | -                     | -            |
| <b>Creatinin</b>               | <b>-0,001</b>           | <b>-0,002; -0,445x10<sup>-3</sup></b> | <b>0,003</b> | -                                                                                      | -                     | -            |
| <b>Mức lọc cầu thận</b>        | <b>0,156</b>            | <b>0,053; 0,260</b>                   | <b>0,004</b> | -                                                                                      | -                     | -            |
| <b>Albumin</b>                 | -0,018                  | -0,071; 0,034                         | 0,487        | -                                                                                      | -                     | -            |
| <b>CaHC</b>                    | -0,312                  | -1,554; 0,929                         | 0,615        | -                                                                                      | -                     | -            |

| Biến                            | Hồi quy đơn biến |                                |              | Hồi quy đa biến<br>$R^2$ hiệu chỉnh = 0,147;<br>$p = 0,031$ |               |       |
|---------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------|---------------|-------|
|                                 | $\beta$          | KTC 95%                        | p            | $\beta$                                                     | KTC 95%       | p     |
| <b>CaxP</b>                     | -0,126           | -0,313; 0,062                  | 0,185        | -                                                           | -             | -     |
| <b>Log_PTH</b>                  | <b>-0,327</b>    | <b>-0,515; -0,139</b>          | <b>0,001</b> | -                                                           | -             | -     |
| <b>Phospho</b>                  | -0,274           | -0,728; 0,180                  | 0,232        | -                                                           | -             | -     |
| <b>Log_25(OH)D</b>              | -0,432           | -1,000; 0,137                  | 0,133        | -                                                           | -             | -     |
| <b>Số rối loạn khoáng xương</b> | 0,248            | -0,064; 0,560                  | 0,116        | 0,191                                                       | -0,110; 0,492 | 0,208 |
| <b>t-ALP</b>                    | -0,001           | -0,002; $0,261 \times 10^{-3}$ | 0,116        | $0,350 \times 10^{-3}$                                      | -0,001; 0,002 | 0,678 |

Các biến có phân phối lệch được chuyển đổi  $\log_{10}$  trước phân tích. Mô hình đa biến được xây dựng dựa trên cơ sở y văn và tính hợp lý sinh học; việc lựa chọn và loại trừ biến được trình bày chi tiết ở phần Phương pháp nghiên cứu. Tất cả các biến trong mô hình cuối đều có  $VIF < 5$ .

#### Nhận xét:

- Trong hồi quy tuyến tính đơn biến, thời gian lọc máu chu kỳ, creatinin, mức lọc cầu thận và log\_PTH có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin ở nhóm G5HD, trong đó thời gian lọc máu, creatinin và PTH có liên quan nghịch chiều, mức lọc cầu thận có liên quan thuận chiều.

- Trong hồi quy đa biến, thời gian lọc máu chu kỳ ( $\beta = -0,007$ ;  $p = 0,033$ ) và tuổi ( $\beta = 0,018$ ;  $p = 0,044$ ) là các yếu tố độc lập có liên quan có ý nghĩa với nồng độ sclerostin, trong đó thời gian lọc máu có liên quan nghịch chiều và tuổi có liên quan thuận chiều. Mô hình có  $R^2$  hiệu chỉnh = 0,147, giải thích được khoảng 14,7% sự biến thiên của sclerostin ở nhóm G5HD ( $p = 0,031$ ).

**Bảng 3.25. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM giai đoạn G5PD**

| Biến                            | Hồi quy đơn biến       |                                       |              | Hồi quy đa biến<br>R <sup>2</sup> hiệu chỉnh = 0,184;<br>p = 0,040 |                                       |              |
|---------------------------------|------------------------|---------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
|                                 | $\beta$                | KTC 95%                               | p            | $\beta$                                                            | KTC 95%                               | p            |
| <b>Tuổi</b>                     | 0,453x10 <sup>-3</sup> | -0,020; 0,019                         | 0,963        | -0,004                                                             | -0,023; 0,015                         | 0,691        |
| <b>Thời gian phát hiện BTM</b>  | 0,004                  | -0,003; 0,011                         | 0,221        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>Thời gian lọc máu</b>        | 0,004                  | -0,003; 0,011                         | 0,285        | 0,006                                                              | -0,405x10 <sup>-3</sup> ; 0,013       | 0,065        |
| <b>Giới tính</b>                | -0,363                 | -0,843; 0,116                         | 0,133        | -0,304                                                             | -0,765; 0,158                         | 0,189        |
| <b>BMI</b>                      | 0,007                  | -0,007; 0,091                         | 0,861        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>HATT</b>                     | 0,001                  | -0,014; 0,015                         | 0,935        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>HATTr</b>                    | 0,008                  | -0,030; 0,047                         | 0,660        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>Hemoglobin</b>               | -0,037                 | -0,162; 0,089                         | 0,556        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>Log_Tiểu cầu</b>             | <b>0,917</b>           | <b>0,199; 1,636</b>                   | <b>0,014</b> | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>Urê</b>                      | 0,029                  | -0,005; 0,062                         | 0,095        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>Creatinin</b>                | 0,001                  | -0,213x10 <sup>-3</sup> ; 0,002       | 0,131        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>MLCT</b>                     | -0,093                 | -0,314; 0,128                         | 0,397        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>Albumin</b>                  | -0,026                 | -0,085; 0,032                         | 0,369        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>CaHC</b>                     | -0,106                 | -1,151; 0,939                         | 0,838        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>CaxP</b>                     | 0,018                  | -0,155; 0,192                         | 0,834        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>Log_PTH</b>                  | <b>-0,237</b>          | <b>-0,446; -0,028</b>                 | <b>0,027</b> | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>Phospho</b>                  | 0,085                  | -0,383; 0,552                         | 0,716        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>Log_25(OH)D</b>              | 0,019                  | -0,506; 0,545                         | 0,941        | -                                                                  | -                                     | -            |
| <b>Số rối loạn khoáng xương</b> | -0,275                 | -0,630; 0,079                         | 0,124        | -0,280                                                             | -0,616; 0,056                         | 0,099        |
| <b>t-ALP</b>                    | <b>-0,001</b>          | <b>-0,002; -0,051x10<sup>-3</sup></b> | <b>0,039</b> | <b>-0,001</b>                                                      | <b>-0,002; -0,103x10<sup>-3</sup></b> | <b>0,031</b> |

Các biến có phân phối lệch được chuyển đổi  $\log_{10}$  trước phân tích. Mô hình đa biến được xây dựng dựa trên cơ sở y văn và tính hợp lý sinh học; việc lựa chọn và loại trừ biến được trình bày chi tiết ở phần Phương pháp nghiên cứu. Tất cả các biến trong mô hình cuối đều có  $VIF < 5$ .

**Nhận xét:**

- Trong hồi quy tuyến tính đơn biến,  $\log_{10}$  tiểu cầu,  $\log_{10}$  PTH và t-ALP có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin ở nhóm G5PD, trong đó  $\log_{10}$  tiểu cầu có liên quan thuận chiều,  $\log_{10}$  PTH và t-ALP có liên quan nghịch chiều.

- Trong hồi quy đa biến, chỉ có t-ALP ( $\beta = -0,001$ ;  $p = 0,031$ ) là yếu tố độc lập có liên quan nghịch chiều có ý nghĩa với nồng độ sclerostin. Mô hình có  $R^2$  hiệu chỉnh = 0,184, giải thích được khoảng 18,4% sự biến thiên của sclerostin ở nhóm G5PD ( $p = 0,040$ ).

**3.2.5. Phân tích hồi quy giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với mật độ xương, T-score, Z-score và tình trạng loãng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn**

**Bảng 3.26. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến giữa sclerostin huyết thanh (biến độc lập) với MĐX và T-score, Z-score tại các vị trí đo ở bệnh nhân BTM giai đoạn G5HD**

| Biến số             | Hệ số $\beta$ | p            |
|---------------------|---------------|--------------|
| <b>MĐX CSTL</b>     | -0,193        | 0,175        |
| <b>T-score CSTL</b> | -0,106        | 0,463        |
| <b>Z-score CSTL</b> | -0,024        | 0,867        |
| <b>MĐX TBXD</b>     | <b>-0,291</b> | <b>0,038</b> |
| <b>T-score TBXD</b> | -0,273        | 0,055        |
| <b>Z-score TBXD</b> | -0,224        | 0,113        |
| <b>MĐX CXĐ</b>      | <b>-0,324</b> | <b>0,020</b> |
| <b>T-score CXĐ</b>  | <b>-0,287</b> | <b>0,043</b> |
| <b>Z-score CXĐ</b>  | -0,228        | 0,108        |

**Nhận xét:**

Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến cho thấy sclerostin có mối liên quan nghịch chiều có ý nghĩa thống kê với mật độ xương tại TBXD và CXĐ, T-score tại CXĐ ở nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.27. Hồi quy logistic đơn biến giữa tình trạng loãng xương tại toàn bộ xương đùi theo WHO 1994 (biến phụ thuộc) và nồng độ sclerostin (biến độc lập) ở bệnh nhân bệnh thận mạn**

| <b>Nhóm BTM</b>              | <b>OR</b>    | <b>KTC 95%</b>       | <b>p</b>     |
|------------------------------|--------------|----------------------|--------------|
| <b>BTM chung (N =173)</b>    | 1,631        | 0,971 - 2,738        | 0,064        |
| <b>G3-4 (n = 32)</b>         | 2,796        | 0,483 - 16,202       | 0,251        |
| <b>G5ND (n = 52)</b>         | 0,924        | 0,345 - 2,472        | 0,874        |
| <b>G5HD (n = 51)</b>         | 2,210        | 0,935 - 5,222        | 0,071        |
| <b>G5PD (n = 38)</b>         | 1,742        | 0,439 - 6,909        | 0,430        |
| <b>G5HD và G5PD (n = 89)</b> | <b>2,103</b> | <b>1,011 - 4,373</b> | <b>0,047</b> |

**Nhận xét:**

Ở nhóm bệnh nhân lọc máu (G5HD và G5PD gộp), phân tích hồi quy logistic đơn biến ghi nhận sclerostin huyết thanh có liên quan với loãng xương tại toàn bộ xương đùi (OR = 2,103; KTC 95%: 1,011-4,373; p = 0,047).

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. NỒNG ĐỘ SCLEROSTIN HUYẾT THANH TRÊN ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

##### 4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 4.1.1.1. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng chung của đối tượng nghiên cứu

- Tuổi: Nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi có trung vị tuổi là 48,00 (39,00-59,00); tương đồng với nhóm BTM chung là 53,00 (37,00-64,00) ( $p > 0,05$ ).

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sự tương đồng về tuổi với các nghiên cứu về rối loạn khoáng và xương của các tác giả khác trong nước. Cụ thể như nghiên cứu của Nguyễn Hữu Vũ Quang và cộng sự về nồng độ FGF-23 và mối liên quan đến các rối loạn khoáng xương ghi nhận tuổi trung bình ở nhóm chứng là  $50,33 \pm 16,58$ , nhóm chưa lọc máu là  $54,8 \pm 14,62$  và nhóm LMCK là  $49,23 \pm 14,31$  [85]. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Minh và cộng sự về rối loạn xương, khoáng và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân LMCK báo cáo tuổi trung bình của nhóm LMCK là  $49,28 \pm 15,60$  và nhóm chứng là  $47,81 \pm 12,88$  [94]. Nghiên cứu của Pelletier và cộng sự về mối liên quan giữa nồng độ sclerostin và chức năng thận trên 90 bệnh nhân BTM chưa lọc máu có trung vị độ tuổi là 52,0 (35,5-66,0) [6]. Nghiên cứu của Emad Abdallah và cộng sự về nồng độ sclerostin trên bệnh nhân LMCK có độ tuổi trung bình là  $54,9 \pm 14,46$  [89]. Nghiên cứu của Jing-Wun Lu cũng trên đối tượng bệnh nhân LMCK có độ tuổi trung bình cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, là  $66,04 \pm 9,08$  tuổi [95]. Nghiên cứu của Te-Hui Kuo tại Đài Loan về nồng độ sclerostin trên 89 bệnh nhân LMB có độ tuổi trung bình là  $49,2 \pm 10,6$  [81].

- Giới tính: Về đặc điểm giới tính, nhóm chứng có tỷ lệ nam/nữ là 25/35 (0,71), trong khi nhóm bệnh ghi nhận tỷ lệ nam/nữ là 96/77 (1,24), phản ánh sự chiếm ưu thế của nam giới trong nhóm bệnh nhân BTM với nam giới chiếm 55,5% tổng bệnh nhân BTM. Tuy nhiên, sự khác biệt về phân bố giới tính giữa hai nhóm không đạt ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), cho thấy hai nhóm có sự tương đồng tương đối về đặc điểm này và giới tính không phải là yếu tố gây nhiễu đáng kể trong phân tích. Sự khác biệt trong tỷ lệ giới tính ở một số nghiên cứu khác nhau có thể do thiết kế nghiên cứu hoặc đặc điểm dịch tễ học của BTM trong các nhóm đối tượng khác nhau.

- BMI: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm chứng gồm 60 người khoẻ mạnh có chỉ số BMI trung bình là  $24,58 \pm 2,48 \text{ kg/m}^2$ ; cao hơn BMI trung bình ở nhóm bệnh nhân BTM là  $20,91 \pm 3,34 \text{ kg/m}^2$  có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Sự chênh lệch này phù hợp với diễn tiến tự nhiên của BTM, trong đó tình trạng chán ăn, rối loạn chuyển hóa protein, năng lượng, tăng dị hóa và hạn chế chế độ ăn kéo dài dẫn đến suy giảm khối lượng cơ thể theo thời gian. BMI thấp ở bệnh nhân BTM không chỉ phản ánh tình trạng suy dinh dưỡng mà còn là hệ quả của môi trường viêm mạn tính đặc trưng trong bệnh lý này, góp phần thúc đẩy quá trình mất khối cơ và mô mỡ. Tuy nhiên, chỉ số BMI có những hạn chế nhất định trong đánh giá tình trạng dinh dưỡng ở bệnh nhân BTM, do không phân biệt được sự phân bố giữa khối cơ, mỡ; vì vậy kết quả này cần được diễn giải thận trọng trong bối cảnh lâm sàng tổng thể.

- Thời gian phát hiện bệnh thận mạn: Thời gian phát hiện BTM của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 24,00 (7,00-60,00) tháng, trong đó nhóm BTM G3-4 có thời gian phát hiện bệnh ngắn nhất và nhóm G5HD có thời gian phát hiện BTM dài nhất. Thời gian phát hiện BTM là một yếu tố quan trọng phản ánh tiến trình tự nhiên và mức độ tiến triển của bệnh. Nhóm bệnh nhân BTM giai đoạn G3-4 có thời gian phát hiện bệnh ngắn nhất, phù hợp với đặc điểm bệnh ở giai đoạn sớm hơn và ít biến chứng hơn. Ngược lại, nhóm bệnh nhân G5HD có thời gian phát hiện bệnh dài nhất, phản ánh quá trình tiến triển bệnh kéo dài trước khi bước vào BTMGĐC. Thời gian phát hiện bệnh kéo dài thường đi kèm với sự tích lũy các rối loạn chuyển hóa, viêm mạn tính và biến chứng tim mạch. Ngoài ra, thời gian phát hiện bệnh lâu hơn còn liên quan đến sự suy giảm dần chức năng thận và rối loạn khoáng, xương do BTM. Tuy nhiên, thời gian phát hiện bệnh là biến số có thể sai số trong việc xác định chính xác nên cần thận trọng khi diễn giải các kết quả.

- Thời gian lọc máu: Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian lọc máu của nhóm G5HD là 48,00 (18,00-72,00) tháng, dài hơn nhóm G5PD là 36,00 (24,00-66,00) tháng, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ). Thời gian lọc máu phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tình trạng bệnh nền, mức độ kiểm soát các bệnh lý kèm theo như THA, ĐTĐ, và bệnh tim mạch cùng chất lượng của quá trình lọc máu cũng như sự tuân thủ của cá nhân bệnh nhân, chế độ ăn

uống, tình trạng dinh dưỡng và chất lượng chăm sóc y tế. Ngoài ra, tuổi tác, thể trạng tổng quát, tinh thần tích cực và trợ giúp xã hội cũng ảnh hưởng đáng kể đến tiên lượng thời gian lọc máu của bệnh nhân.

- Huyết áp: Trong nghiên cứu của chúng tôi, HATT và HATT<sub>r</sub> ở nhóm BTM chung cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ), phản ánh mối liên hệ chặt chẽ giữa BTM và THA, hai bệnh lý vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả của nhau trong một vòng xoắn bệnh lý phức tạp. Tỷ lệ THA trong nhóm BTM chung là 68,79%, cao nhất ở G5ND (82,69%), thấp nhất ở G3-4 (53,13%). Tỷ lệ THA ở nhóm G5HD và G5PD lần lượt là 74,51% và 55,26%. Việc kiểm soát huyết áp chặt chẽ ở bệnh nhân BTM mang ý nghĩa lâm sàng quan trọng, không chỉ nhằm làm chậm tiến triển suy thận mà còn giảm thiểu biến cố tim mạch, vốn là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong nhóm bệnh nhân này. Thực vậy, một phân tích tổng hợp gồm 12 thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên (N = 392) của Zou M và cộng sự đã cho thấy liệu pháp kiểm soát huyết áp mục tiêu thấp có liên quan đến tỷ lệ mắc các biến cố tim mạch, mạch máu não và chảy máu thấp hơn ở bệnh nhân BTMGĐC, củng cố thêm tầm quan trọng của kiểm soát huyết áp tích cực trong quản lý toàn diện nhóm bệnh nhân này [96].

- Hemoglobin: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ Hb trung bình của nhóm BTM chung là  $9,20 \pm 1,92$  g/dL, trong đó Hb giảm theo giai đoạn bệnh (G3-4 cao hơn G5ND) và Hb ở nhóm G5PD cao hơn nhóm G5HD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Theo KDIGO 2012, thiếu máu là một biến chứng quan trọng của BTM vì nó góp phần đáng kể vào gánh nặng triệu chứng nặng nề của bệnh [11]. Thiếu máu ảnh hưởng lớn đến cuộc sống của người BTM, nhưng có thể phục hồi được nếu được điều trị thích hợp. Có nhiều nguyên nhân gây thiếu máu ở bệnh nhân BTM như thiếu sắt và các nguyên liệu tạo máu khác, khuynh hướng xuất huyết tiêu hóa, cường tuyến cận giáp nặng, viêm hệ thống, đời sống hằng cầu giảm do tăng urê máu, quan trọng nhất là sự giảm sản xuất erythropoietin trong BTM.

- Số lượng tiểu cầu: Trung vị số lượng tiểu cầu của toàn bộ nhóm nghiên cứu là 237,00 (180,00-302,00) G/L. Khi so sánh giữa các nhóm, nhóm G3-4 có số lượng tiểu cầu cao nhất 300,00 (219,50-353,00) G/L trong khi nhóm G5HD có giá trị thấp nhất 214,00 (170,00-278,00) G/L.

Bệnh nhân BTM có nguy cơ cao của các biến chứng huyết khối và xuất huyết. Trong đó, các bất thường về chức năng tiểu cầu là nguyên nhân chính của các biến chứng này, tuy nhiên các báo cáo về chức năng tiểu cầu liên quan đến BTM còn nhiều mâu thuẫn. Do đó, cần nhiều nghiên cứu sâu hơn về hoạt động của tiểu cầu ở bệnh nhân BTM, đặc biệt là trong các giai đoạn khác nhau của BTM.

- Albumin máu: Trung vị nồng độ albumin máu trong nghiên cứu của chúng tôi là 35,30 (31,00-38,80) g/L, trong đó albumin ở nhóm G3-4 thấp hơn nhóm ở nhóm G5ND và ở nhóm G5PD thấp hơn ở nhóm G5HD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Sự khác biệt về nồng độ albumin giữa các nhóm có thể phản ánh đặc điểm lâm sàng, mức độ suy giảm chức năng thận, nguyên nhân BTM và phương thức điều trị thay thế thận khác nhau giữa các nhóm đối tượng nghiên cứu.

- Urê, creatinin, mức lọc cầu thận: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sự khác biệt rõ rệt về chức năng thận giữa nhóm chứng và nhóm BTM cho thấy nhóm chứng được lựa chọn phù hợp ( $p < 0,001$ ), với chức năng thận hoàn toàn bình thường, tạo nền tảng tham chiếu tin cậy để đánh giá sự thay đổi nồng độ sclerostin trong bối cảnh BTM, việc so sánh với nhóm có MLCT bình thường giúp xác định rõ mức độ ảnh hưởng của sự suy giảm chức năng thận lên nồng độ sclerostin huyết thanh.

#### ***4.1.1.2. Các đặc điểm khoáng xương, mật độ xương của đối tượng nghiên cứu***

- Canxi hiệu chỉnh: Nồng độ CaHC trung bình trên bệnh nhân BTM chung trong nghiên cứu của chúng tôi là  $2,20 \pm 0,23$  mmol/l. Trong đó, CaHC ở nhóm G3-4 cao hơn nhóm G5ND và nhóm G5HD cao hơn nhóm G5PD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

So sánh với các nghiên cứu trên thế giới, trung vị nồng độ canxi máu trong nghiên cứu của Pelletier trên bệnh nhân BTM chưa lọc máu là 9,3 (9,0 - 9,6) mg/dl tương đương với 2,33 mmol/l [6]; cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, trong đó nồng độ canxi máu trên nhóm G3-4 của chúng tôi là  $2,27 \pm 0,10$  mmol/l và nhóm G5ND là  $2,06 \pm 0,21$  mmol/l. Ở nhóm LMCK, nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ canxi hiệu chỉnh là  $2,33 \pm 0,22$  mmol/l, cao hơn nghiên cứu của Emad là  $8,8 \pm 0,9$  mg/dl; tương đương với  $2,20 \pm 0,23$  mmol/l [89] và nghiên cứu của Jing-Wun Lu là  $8,96 \pm 0,73$  mg/dL tương đương  $2,24 \pm 0,18$  mmol/l [95]. Trên bệnh nhân LMB, nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ canxi hiệu chỉnh trung bình là  $2,17 \pm 0,24$  mmol/l; thấp hơn

nghiên cứu của Te-Hui Kuo có nồng độ canxi máu trung bình là  $9,6 \pm 0,7$  mg/dL tương đương  $2,40 \pm 0,18$  mmol/l [81].

Rối loạn canxi máu là một trong những đặc điểm chính của CKD-MBD. Trong BTM, nồng độ canxi huyết thanh bất thường có thể biểu hiện dưới dạng hạ canxi máu hoặc tăng canxi máu, cả hai đều có những bất lợi. Khi chức năng thận suy giảm, khả năng bài tiết canxi qua nước tiểu cũng giảm, dẫn đến nguy cơ tích tụ canxi trong cơ thể. Đồng thời, nồng độ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , dạng hoạt hóa của vitamin D, giảm dần làm giảm hấp thu canxi từ ruột, khiến cơ thể phụ thuộc nhiều hơn vào lượng canxi cung cấp từ chế độ ăn uống.

- Phospho máu: Nồng độ phospho máu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $1,83 \pm 0,57$  mmol/L. Trong đó, phospho ở nhóm G3-4 thấp hơn nhóm G5ND và nhóm G5HD cao hơn nhóm G5PD đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Trung vị nồng độ phospho máu trong nghiên cứu của Pelletier trên bệnh nhân BTM chưa lọc máu là 3,4 (3,0 - 3,8) mg/dL tương đương với 1,097 mmol/L [6]. Nghiên cứu của Jing-Wun Lu trên bệnh nhân LMCK có nồng độ phospho máu trung bình là  $4,49 \pm 1,23$  mg/L tương đương  $1,448 \pm 0,397$  mmol/L [95]. Đối với nhóm bệnh nhân LMB, nghiên cứu của tác giả Te-Hui Kuo trên bệnh nhân LMB có nồng độ phospho máu là 5,1 (4,3 - 6,0) mg/dL tương đương 1,645 mmol/L [81].

Tăng phospho máu là rối loạn quan trọng trong BTM do giảm thải trừ phospho qua thận và tích lũy khi MLCT giảm. Trên lâm sàng, tăng phospho máu thường đi kèm với rối loạn canxi và PTH, là các chỉ số quan trọng để theo dõi CKD-MBD. Các nghiên cứu đã chứng minh phospho máu cao gây rối loạn chức năng nội mô, thúc đẩy xơ vữa động mạch và vôi hóa mạch máu. Điều này cho thấy vai trò then chốt của phospho trong cơ chế bệnh sinh mạch máu của CKD-MBD.

- Tích số canxi x phospho (CaxP): Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tích CaxP ở nhóm BTM chung là 3,83 (3,01-4,81)  $\text{mmol}^2/\text{L}^2$ , trong đó sự khác biệt về chỉ số này ở nhóm G3-4 so với G5ND hay G5HD so với nhóm G5PD đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Tích số CaxP cao có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch và tử vong cũng như sự hình thành vôi hoá mạch máu và mô mềm. Trong hướng dẫn K/DOQI năm 2003, tích số  $\text{Ca} \times \text{P} > 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  được xác định là ngưỡng cảnh báo nguy

cơ vôi hóa mô mềm và mạch máu [93]. Tuy nhiên, vai trò lâm sàng của tích số CaxP đã được đánh giá lại trong những năm gần đây. Các hướng dẫn của KDIGO 2009 và 2017 không còn khuyến nghị sử dụng chỉ số CaxP làm thông số lâm sàng hoặc nghiên cứu nữa mà thay vào đó là đánh giá chỉ số canxi và phospho riêng biệt. Cụ thể, một trong những khuyến nghị của KDIGO 2017 nêu rõ: “Ở những bệnh nhân mắc BTM G3a-G5D, chúng tôi đề xuất rằng các giá trị canxi và phospho huyết thanh riêng lẻ, được đánh giá cùng nhau, nên được sử dụng để hướng dẫn thực hành lâm sàng thay vì sử dụng công thức toán học của tích CaxP” [29]. Do đó, các nghiên cứu gần đây về vai trò của tích số này với các rối loạn khoáng, xương ở bệnh nhân BTM rất ít khi được đề cập.

- PTH máu: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trung vị PTH ở nhóm BTM chung là 257,30 (89,98-530,10) pg/mL. PTH ở nhóm G3-4 là 61,58 (44,65-80,11) pg/mL, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm G5ND là 238,90 (143,15-377,40) pg/mL ( $p < 0,001$ ). Ở các nhóm G5HD và G5PD, trung vị PTH lần lượt là 364,50 (171,90-947,50) pg/mL và 751,90 (303,00-1428,00) pg/mL, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân lọc máu ( $p < 0,05$ ).

Kết quả từ các nghiên cứu ghi nhận như sau: Nồng độ PTH máu trong nghiên cứu của Pelletier trên bệnh nhân BTM chưa lọc máu là 54,5 (36,7 - 97,3) pg/ml [6]. Nghiên cứu của Emad trên nhóm bệnh nhân LMCK có nồng độ PTH máu trung bình là  $269,87 \pm 63,76$  pg/mL [89]. Nghiên cứu của Jing-Wun Lu trên bệnh nhân LMCK có nồng độ PTH máu trung bình là  $231,53 \pm 186,60$  pg/mL [95]. Nghiên cứu của Te-Hui Kuo trên bệnh nhân LMB có nồng độ PTH máu là 315 (119 - 564) pg/mL [81].

Trong CKD-MBD, PTH đóng vai trò trung tâm trong điều hòa cân bằng canxi-phospho. Khi chức năng thận suy giảm, giảm calcitriol và tăng phospho máu kích thích tuyến cận giáp tiết PTH quá mức, gây cường cận giáp thứ phát. PTH tăng cao kéo dài dẫn đến tăng tiêu xương, vôi hóa mạch máu và tăng nguy cơ biến cố tim mạch. Kiểm soát PTH trong giới hạn mục tiêu là chiến lược quan trọng trong quản lý CKD-MBD.

- Vitamin D 25-hydroxyvitamin D 25(OH)D: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trung vị nồng độ 25(OH)D của toàn bộ nhóm nghiên cứu là 22,87 (14,3-32,23) ng/mL. Giữa hai nhóm chưa lọc máu, nồng độ 25(OH)D của nhóm G3-4 và G5ND không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Giữa hai nhóm lọc máu, nhóm G5HD có nồng độ 25(OH)D cao hơn nhóm G5PD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với một số nghiên cứu trong và ngoài nước về nồng độ vitamin D trên bệnh nhân BTM. Nghiên cứu của Lê Thị Diễm Trinh và cộng sự tại thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận nồng độ vitamin D ở bệnh nhân LMCK là  $32,0 \pm 11,3$  ng/mL và nhóm LMB là  $25,2 \pm 19,6$  ng/mL ( $p < 0,05$ ) [97]. Kết quả từ nghiên cứu so sánh cắt ngang của tác giả Grace Ngaruiya cũng ghi nhận nồng độ vitamin D ở bệnh nhân LMB là  $17,524 \pm 11,844$  ng/mL, thấp hơn ở nhóm LMCK là  $24,800 \pm 27,345$  ng/mL [98]. Cơ chế có thể giải thích cho hiện tượng này là ngoài các yếu tố nguy cơ truyền thống chung trong BTM, sự mất vitamin D qua dịch LMB, đặc biệt là sự mất protein gắn vitamin D (vitamin D binding protein - DBP) và 25(OH)D vào dịch thẩm phân.

- Phosphatase kiềm toàn phần t-ALP: Nồng độ t-ALP trung vị ở nhóm BTM chung là 69,60 (51,80-106,40) U/L. Ở các nhóm BTM chưa lọc máu, sự khác biệt về nồng độ t-ALP là không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trong khi đó, ở các nhóm BTM lọc máu, nồng độ t-ALP ở nhóm G5HD thấp hơn ở nhóm G5PD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Phosphatase kiềm (ALP) là enzyme xúc tác loại bỏ phosphat từ protein và nucleotide, tăng nồng độ phosphat vô cơ tại chỗ nhằm thúc đẩy khoáng hóa xương, đồng thời giảm nồng độ pyrophosphate ngoại bào - chất ức chế hình thành tinh thể khoáng xương [99]. Tổng ALP (t-ALP) là xét nghiệm so màu được thực hiện thường quy trên máy tự động tại các phòng xét nghiệm lâm sàng, có chi phí thấp và dễ tiếp cận. Do b-ALP (xét nghiệm định lượng alkaline phosphatase đặc hiệu xương) tồn kém và chưa phổ biến, mặt khác, KDIGO 2009 khuyến nghị rằng t-ALP trong chẩn đoán và đánh giá CKD-MBD có thể được sử dụng như một xét nghiệm bổ trợ, tuy nhiên nếu giá trị cao, thì nên kiểm tra các xét nghiệm chức năng gan [100]. t-ALP có thể được sử dụng hợp lý như một xét nghiệm thường quy để theo dõi đáp ứng với điều trị ở nhóm bệnh nhân này.

Một nghiên cứu công bố gần đây nhất ở Nhật Bản của Yukio Maruyama và cộng sự vào năm 2025 trên 241.670 bệnh nhân cho thấy rằng nồng độ ALP huyết thanh (t-ALP) cao hơn có liên quan độc lập và tuyến tính với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong do tim mạch cao hơn cũng như gãy xương hông mới ở bệnh nhân

đang lọc máu [101]. Tác động của phương thức lọc máu lên mối liên hệ giữa ALP và tỷ lệ tử vong đã được ghi nhận trong nghiên cứu quy mô lớn của Connie M. Rhee và cộng sự, thực hiện trên hơn 108.000 bệnh nhân, gồm 99.323 bệnh nhân LMCK và 9.244 bệnh nhân LMB [102]. Kết quả cho thấy ở nhóm LMB, nguy cơ tử vong chỉ gia tăng rõ rệt khi nồng độ ALP vượt quá 150 U/L. Trong khi đó, ở nhóm LMCK, nguy cơ tử vong đã tăng cao ngay cả khi ALP chỉ bất thường ở mức nhẹ, và đặc biệt cao khi nồng độ ALP ở ngưỡng quá thấp hoặc quá cao [102]. Những bằng chứng này gợi ý rằng ALP có thể là một chỉ điểm trong việc dự đoán tỷ lệ tử vong và biến cố tim mạch ở bệnh nhân BTMGĐC. Tuy nhiên, cả KDOQI hay cập nhật mới của KDIGO 2017 về CKD-MBD đều không đưa ra hướng dẫn về mức ALP mục tiêu cụ thể kiểm soát trên bệnh nhân BTM [29], [93].

- Số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời: Kết quả nghiên cứu cho thấy rối loạn khoáng xương (RLKX) là biến chứng phổ biến ở bệnh nhân BTM, với 68,78% trường hợp có từ 2-3 RLKX đồng thời, phù hợp với cơ chế bệnh sinh khi suy giảm chức năng thận gây mất cân bằng canxi-phospho, giảm chuyển hóa vitamin D và tăng tiết PTH, dẫn đến các rối loạn phối hợp. Đáng chú ý, nhóm G5ND có tỷ lệ 3-4 RLKX đồng thời cao nhất (61,54%), cao hơn so với các nhóm đã điều trị thay thế thận, phản ánh tình trạng tích lũy rối loạn chuyển hóa khoáng rõ rệt ở giai đoạn chưa can thiệp. Tuy vậy, nhóm G5PD có 100% bệnh nhân có  $\geq 2$  RLKX, chủ yếu ở mức 2-3 rối loạn (89,48%), cho thấy RLKX vẫn tồn tại với tỷ lệ cao dù đã được điều trị thay thế thận. Những kết quả này gợi ý RLKX tiến triển song song với mức độ suy giảm chức năng thận và chưa được kiểm soát hoàn toàn ngay cả khi áp dụng các biện pháp thay thế thận. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện sớm và quản lý liên tục, toàn diện các rối loạn khoáng xương trong suốt tiến trình bệnh.

- Kết quả mật độ xương, các chỉ số T-score, Z-score và tình trạng loãng xương, thiếu xương trên bệnh nhân BTM: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận MĐX cao nhất tại CSTL, thấp nhất tại CXĐ ở bệnh nhân BTM. Tỷ lệ loãng xương và thiếu xương chiếm hơn 2/3 bệnh nhân BTM chung và cao nhất ở nhóm G5PD (~90%).

Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Bạch Thị Nhớ trên 93 bệnh nhân BTM giai đoạn 3-5 chưa lọc máu và 59 bệnh nhân LMCK ghi nhận MĐX tại CXĐ, TBXĐ và

CSTL giữa hai nhóm không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Ở nhóm BTM chưa lọc máu, MĐX trung bình tại CSTL, TBXD và CXĐ lần lượt là  $1,093 \pm 0,213$ ;  $0,859 \pm 0,256$  và  $0,768 \pm 0,166$  g/cm<sup>2</sup>, với tỷ lệ loãng xương 31,2% và thiếu xương 39,8%. Ở nhóm LMCK, các giá trị tương ứng là  $1,072 \pm 0,167$ ;  $0,817 \pm 0,131$  và  $0,745 \pm 0,127$  g/cm<sup>2</sup>. Tỷ lệ loãng xương và thiếu xương là 28,8% và 50,8% [103]. Tác giả Nguyễn Thanh Minh nghiên cứu trên 163 bệnh nhân LMCK ghi nhận tỷ lệ loãng xương tại các vị trí CSTL, TBXD và CXĐ theo thứ tự là 15,34%, 17,18% và 19,63%; tỷ lệ thiếu xương tương ứng là 33,13%; 40,49% và 36,81% [94].

Trên thế giới, nghiên cứu của Jing-Wun Lu và cộng sự trên tổng số 75 bệnh nhân LMCK có 13,3% loãng xương, 26,7% thiếu xương và 60% có MĐX bình thường. Nghiên cứu này chỉ đánh giá MĐX ở vị trí CSTL và ghi nhận MĐX trung bình tại đó là  $0,95 \pm 0,19$  g/cm<sup>2</sup> [95]. Nghiên cứu của Emad trên 70 bệnh nhân LMCK ghi nhận MĐX trung bình tại CXĐ là  $0,839 \pm 0,086$  g/cm<sup>2</sup>, trong khi đó nhóm G5HD trong nghiên cứu của chúng tôi có MĐX trung bình tại CXĐ là  $0,820 \pm 0,221$  g/cm<sup>2</sup> [89]. Nghiên cứu của Te-Hui Kuo trên bệnh nhân LMB ghi nhận MĐX CSTL trung bình là  $1,16 \pm 0,18$  g/cm<sup>2</sup>, cao hơn ở nhóm G5PD của chúng tôi là  $0,905 \pm 0,188$  g/cm<sup>2</sup> [81].

#### **4.1.2. Nồng độ sclerostin huyết thanh trên đối tượng nghiên cứu**

##### **4.1.2.1. Nồng độ sclerostin huyết thanh nhóm chứng**

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành định lượng nồng độ sclerostin huyết thanh bằng kit xét nghiệm của hãng Abbexa (Anh Quốc) theo nguyên lý ELISA trên nhóm chứng gồm 60 người ghi nhận trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh là 336,5 (251,63-436,69) pg/mL.

Một số nghiên cứu trên thế giới về nồng độ sclerostin huyết thanh trên bệnh nhân BTM có thực hiện trên nhóm chứng có một số kết quả như sau: Nghiên cứu của Mehmet Kanbay có nhóm chứng gồm 47 người có trung vị độ tuổi là 49,0 (47,0 - 59,0) có nồng độ sclerostin huyết thanh là 52,0 (49,0 - 54,9) pmol/L được đo bằng kit xét nghiệm của BioMedica [75]. Nghiên cứu của Jing-Wun Lu có nhóm chứng gồm 65 người độ tuổi trung bình  $65,51 \pm 4,83$  có nồng độ sclerostin là 63,37 (40,52-83,27) pmol/L (kit xét nghiệm BioMedica) [95]. Nghiên cứu của Emad Abdallah có nhóm chứng gồm 20 người độ tuổi trung bình là  $50,6 \pm 15,20$ , nồng độ sclerostin trung bình là  $29,38 \pm 0,84$  pmol/L

(kit xét nghiệm R&D Systems) [89]. Nghiên cứu của Geerts J Behets ghi nhận nồng độ sclerostin ở nhóm chứng gồm 49 người khỏe mạnh là  $40,5 (34,8-46,2)$  pmol/L [104].

Có sự khác biệt về nồng độ sclerostin huyết thanh giữa các nhóm chứng từ các nghiên cứu có thể được giải thích là do việc sử dụng các loại kit xét nghiệm từ các nhà sản xuất khác nhau. Nghiên cứu của Isabelle Picc cùng sự vào năm 2016 so sánh nồng độ sclerostin huyết thanh và huyết tương EDTA từ 3 loại kit xét nghiệm thương mại ELISA khác nhau gồm Biomedica, TecoMedical và R&D Systems trên nhóm những người khỏe mạnh từ 18-26 tuổi [105]. Kết quả của nghiên cứu cho thấy rằng nồng độ sclerostin huyết thanh và huyết tương EDTA khi sử dụng kit Biomedica là cao nhất (lần lượt là  $35,5 \pm 1,1$  pmol/L và  $39,4 \pm 2,0$  pmol/L); tiếp theo là TecoMedical ( $21,8 \pm 0,7$  pmol/L và  $27,2 \pm 1,3$  pmol/L) và thấp nhất là kit R&D Systems ( $7,6 \pm 0,3$  pmol/L và  $30,9 \pm 1,5$  pmol/L) [105].

Tiếp theo đó, vào năm 2017, Delanaye và cộng sự so sánh 4 bộ kit ELISA định lượng sclerostin huyết thanh (Biomedica, TecoMedical, R&D Systems, MesoScaleDiscovery) trên 121 bệnh nhân BTM (82 chưa lọc máu, 39 đang lọc máu). Kết quả cho thấy nồng độ sclerostin trung vị chênh lệch rất lớn giữa các kit: Biomedica (984 pg/mL), TecoMedical (629 pg/mL), R&D Systems (154 pg/mL) và MSD (36 pg/mL) [106]. Như vậy, một thách thức trong phương pháp luận còn tồn tại trong nghiên cứu về sclerostin là sự thiếu chuẩn hóa giữa các bộ kit định lượng thương mại.

Một nghiên cứu khác của Annelies de Maré và cộng sự cũng cho kết quả tương tự. Nhóm tác giả tiến hành định lượng nồng độ sclerostin huyết thanh trên 68 bệnh nhân BTMGĐC tại Bệnh viện Đại học Leuven (Bi) bằng 4 kit ELISA thương mại khác nhau trên bệnh nhân BTM đang LMCK. Ngoài xét nghiệm máu, nghiên cứu còn đánh giá sclerostin trực tiếp tại mô xương qua nhuộm hóa mô miễn dịch, phân tích hình thái xương và các dấu ấn sinh hóa chuyển hóa xương. Kết quả cho thấy giá trị tuyệt đối giữa các kit chênh lệch rất lớn, cao nhất ở BioMedica (3109 pg/mL), thấp nhất ở R&D Systems (214 pg/mL). Tuy nhiên, điểm đáng chú ý là dù con số tuyệt đối khác nhau, kết quả từ 4 kit vẫn tương quan chặt chẽ với nhau và tương quan với lượng sclerostin thực tế tại xương. Bên cạnh đó, cả sclerostin trong máu lẫn tại xương đều có tương quan nghịch với các chỉ số phản ánh quá trình

hình thành và chu chuyển xương, tức là sclerostin càng cao thì hoạt động tạo xương càng thấp [76].

Cho đến nay, chưa có bộ kit nào được chuẩn hóa hoặc công nhận một cách hệ thống, và đây là giới hạn chung của hầu hết các nghiên cứu về sclerostin trong y văn hiện tại. Do đó, khi phân tích mối liên quan giữa sclerostin với các thông số lâm sàng hay sinh hóa, kết quả cần được diễn giải thận trọng, đặc biệt khi so sánh giữa các nghiên cứu sử dụng kit khác nhau. Sự chênh lệch lớn về giá trị tuyệt đối giữa các bộ kit có thể dẫn đến những kết luận trái chiều nếu không được xem xét trong bối cảnh phương pháp đo lường cụ thể. Vì vậy, việc thống nhất phương pháp định lượng hoặc ít nhất là ghi rõ loại kit được sử dụng là điều cần thiết để đảm bảo tính so sánh và độ tin cậy của kết quả.

#### ***4.1.2.2. Nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân BTM giai đoạn 3-5 chưa lọc máu***

Kết quả của chúng tôi ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm G3-4 có trung vị là 940,65 (371,49-1588,00) pg/mL và nhóm G5ND là 1316,45 (867,98-1982,90) pg/mL, đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Trong đó, nhóm G5ND có nồng độ sclerostin cao hơn nhóm G3-4 và cả 2 nhóm bệnh nhân lọc máu có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Đáng chú ý trong nghiên cứu này là nhóm G5ND có nồng độ sclerostin huyết thanh cao nhất trong các nhóm, gợi ý những đặc điểm rối loạn liên quan bản chất bệnh lý BTM đặc biệt ở giai đoạn cuối, lẫn vai trò của điều tiết nồng độ sclerostin huyết thanh ảnh hưởng bởi các liệu pháp điều trị thay thế thận.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu quốc tế đã công bố. Tác giả Solenne Pelletier và cộng sự trong nghiên cứu trên 90 bệnh nhân BTM từ giai đoạn 1-5 có MLCT trung bình là 66,5 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>, ghi nhận nồng độ sclerostin trung vị là 53,5 (37,5-77,2) pmol/L, trong đó nồng độ sclerostin cao hơn ở nhóm có MLCT < 60 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> và cao nhất ở nhóm BTMGĐC. Theo Pelletier và cộng sự, nồng độ sclerostin huyết thanh cao bắt đầu từ BTM giai đoạn 3. Nghiên cứu này cũng ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân BTM giai đoạn cuối trước lọc máu cao gấp 4 lần nhóm chứng có chức năng thận bình thường [6].

Tương tự, nghiên cứu của Mehmet Kanbay trên 173 bệnh nhân BTM từ giai đoạn 3-5 chưa lọc máu cũng ghi nhận bệnh nhân BTM có nồng độ sclerostin huyết thanh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (63,5 pmol/L so với 52,0 pmol/L,  $p < 0,001$ ), OR = 17,7; KTC 95% 13,9 - 21,4 pmol/L [75]. Nghiên cứu cũng ghi nhận giá trị sclerostin huyết thanh tăng dần qua từng giai đoạn của BTM có ý nghĩa thống kê, cụ thể nhóm BTM giai đoạn 3 cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,001$ ), nhóm BTM giai đoạn 4 cao hơn nhóm BTM giai đoạn 3 ( $p = 0,02$ ) và nhóm BTM giai đoạn 5 cao hơn nhóm BTM giai đoạn 4 ( $p = 0,001$ ).

Nghiên cứu của Geerts J Behets ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh tăng dần theo giai đoạn BTM, nồng độ lần lượt ở các giai đoạn BTM 1-2, 3, 4-5 lần lượt là 27,0 (18,1-35,45); 66,7 (39,1-79,6) và 85,0 (63,8-138,2) pmol/L [104].

Tương tự, nghiên cứu của Se Hwa Kim và cộng sự trên bệnh nhân BTM có ĐTD týp 2 ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân giai đoạn 4,5 hoặc giai đoạn 3 so với những bệnh nhân giai đoạn 1,2 sau khi đã điều chỉnh theo tuổi, giới tính và BMI ( $225,5 \pm 10,9$  so với  $84,9 \pm 9,2$  so với  $54,6 \pm 6,9$  pmol/L). Nghiên cứu này cũng chỉ ra sự tăng nồng độ sclerostin huyết thanh trên bệnh nhân ĐTD týp 2 bắt đầu từ BTM giai đoạn 3 [107].

Về cơ chế giải thích tình trạng tăng sclerostin huyết thanh trong BTM, một số giả thuyết đã được đề xuất.

Giả thuyết đầu tiên liên quan đến sự giảm thải trừ qua thận: khi MLCT giảm, khả năng đào thải sclerostin qua thận cũng giảm theo, dẫn đến tích tụ sclerostin trong tuần hoàn. Giả thuyết này được củng cố bởi nghiên cứu của Bonani trên bệnh nhân sau ghép thận, cho thấy nồng độ sclerostin huyết thanh giảm nhanh chóng sau ghép, gợi ý vai trò quan trọng của thanh thải qua thận [108].

Tuy nhiên, kết quả từ nghiên cứu của Daniel Cejka trên 120 bệnh nhân BTM giai đoạn 1-5 lại đưa ra góc nhìn trái ngược. Bằng phương pháp ELISA đo đồng thời sclerostin huyết thanh và nước tiểu, nghiên cứu cho thấy sự bài tiết sclerostin qua nước tiểu tăng dần khi MLCT giảm ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,001$ ), từ  $10,4 \pm 12,7$  pmol/L ở bệnh nhân MLCT  $> 90$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup> (giai đoạn 1) tăng lên  $117,9 \pm 65,4$  pmol/L ở

bệnh nhân MLCT  $< 15$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup> (giai đoạn 5) ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ bài tiết phân số cũng tăng tương ứng, từ  $0,45\% \pm 0,6\%$  ở giai đoạn 1 lên  $26,3\% \pm 17,6\%$  ở giai đoạn 5, với mối tương quan nghịch mạnh với MLCT ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,001$ ). Sclerostin còn được phát hiện hiện diện tại các tế bào ống lượn gần. Từ những dữ liệu này, tác giả kết luận rằng tình trạng tăng sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân BTM không phải do giảm đào thải qua thận, ngược lại, đào thải qua thận có xu hướng tăng lên khi chức năng thận suy giảm [109].

Bên cạnh đó, việc tăng sản xuất sclerostin ngoài xương cũng được xem là một cơ chế tiềm năng. Roforth và cộng sự ghi nhận một nghịch lý: dù nồng độ sclerostin huyết thanh tăng cao ở người cao tuổi, nồng độ mRNA mã hóa sclerostin tại mô xương lại không tăng tương ứng [110]. Trong khi đó, nghiên cứu thực nghiệm trên chuột của Sabbagh và cộng sự cho thấy trong quá trình tiến triển BTM, các tế bào xương (osteocyte) là nguồn sản xuất chính của sclerostin có sự gia tăng biểu hiện gen *SOST*. Điều này gợi ý rằng chính sự tăng cường biểu hiện *SOST* tại tế bào xương có thể góp phần quan trọng vào tình trạng tăng sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân BTM, tuy vẫn cần thêm các nghiên cứu lâm sàng trực tiếp để xác nhận [49]. Nghiên cứu này cũng cho thấy loạn dưỡng xương do thận xuất hiện sớm trong quá trình tiến triển bệnh, đi kèm với sự ức chế con đường  $\beta$ -catenin tại tế bào xương, thậm chí thay đổi tỷ lệ RANK/OPG liên quan  $\beta$ -catenin còn xảy ra trước khi ghi nhận biến đổi về PTH.

Nhìn chung, kết quả của chúng tôi cùng các nghiên cứu trên thế giới đều khẳng định nồng độ sclerostin huyết thanh tăng rõ rệt ở bệnh nhân BTM, với nhiều cơ chế khác nhau có thể góp phần giải thích hiện tượng này. Tuy nhiên, sự khác biệt trong phương pháp xét nghiệm cũng như các yếu tố bệnh lý đi kèm khiến việc so sánh kết quả giữa các nghiên cứu gặp nhiều khó khăn. Do đó, việc chuẩn hóa phương pháp xét nghiệm, quy trình xử lý mẫu, điều kiện lưu trữ và thời điểm phân tích là cần thiết nhằm nâng cao tính nhất quán và độ tin cậy cho các nghiên cứu trong tương lai.

Ngoài các biểu hiện tại xương, sclerostin ở bệnh nhân BTM giai đoạn cuối còn liên quan đến các biến chứng tim mạch nghiêm trọng. Nghiên cứu của Lee và cộng sự công bố năm 2024 trên 44 bệnh nhân BTM giai đoạn cuối chưa lọc máu cho thấy nồng độ sclerostin  $\geq 218,18$  pmol/L có liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng

tăng áp động mạch phổi, các bất thường cấu trúc tim trên siêu âm, và tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân [111]. Kết quả này khẳng định rằng nồng độ sclerostin tăng cao nhất ở giai đoạn G5ND không đơn thuần phản ánh mức độ suy giảm chức năng thận, mà còn là dấu hiệu tích hợp của gánh nặng bệnh tật toàn thân chưa được can thiệp.

#### **4.1.2.3. Nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ**

Nồng độ sclerostin huyết thanh trên 51 bệnh nhân LMCK theo nghiên cứu của chúng tôi là 584,21 (301,18-1479,50) pg/mL, cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê và thấp hơn rõ rệt so với nhóm G5ND ( $p < 0,001$ ). Đây là một phát hiện gợi ý giá trị lâm sàng quan trọng rằng hiệu quả của LMCK có liên quan đến sự giảm nồng độ sclerostin huyết thanh so với giai đoạn chưa lọc máu, ngay cả ở cùng nhóm BTM giai đoạn 5.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng chứng minh rằng bệnh nhân LMCK có nồng độ sclerostin huyết thanh tăng hơn nhóm chứng. Tác giả Cejka và cộng sự là những tác giả đầu tiên báo cáo về sự tăng nồng độ sclerostin huyết thanh ở những bệnh nhân LMCK. Nghiên cứu này thực hiện trên 76 bệnh nhân LMCK và 45 người khoẻ mạnh là nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu ghi nhận bệnh nhân BTM LMCK có nồng độ sclerostin cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $1257 \pm 1032$  pg/mL so với  $415 \pm 227$  pg/mL,  $p < 0,001$ ) [112].

Nghiên cứu của Emad Abdallah ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh trung bình trên 70 bệnh nhân LMCK là  $156,8 \pm 121,4$  pmol/L, cao hơn nhóm chứng 25 người có nồng độ sclerostin huyết thanh trung bình là  $29,38 \pm 0,84$  pmol/L có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,0001$ ) [89].

Tương tự, nghiên cứu của Jing-Wun Lu cũng ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh trên 75 bệnh nhân LMCK là 153,32 (92,11-207,50) pmol/L, cao hơn nhóm chứng gồm 65 người là 63,37 (40,52-83,27) pmol/L, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) [95].

Nghiên cứu của Pierre Delanaye trên 164 bệnh nhân LMCK có nồng độ sclerostin huyết thanh trung vị là 1375 pg/mL, cao hơn nhóm chứng là 565 pg/mL ( $p < 0,0001$ ) [79].

Một số nghiên cứu khác về nồng độ sclerostin huyết thanh trên bệnh nhân LMCK không có so sánh nhóm chứng như nghiên cứu của Liesbeth Viaene và cộng

sự trên 100 bệnh nhân LMCK ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh là 110 (82-151) pmol/L [113]. Nghiên cứu của Eji Ishimura trên 181 bệnh nhân BTM LMCK ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh là  $125 \pm 53$  pmol/L [114].

Điểm nổi bật là trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm LMCK có nồng độ sclerostin thấp hơn nhóm G5ND, gợi ý rằng lọc máu chu kỳ có tác dụng loại bỏ một phần sclerostin khỏi tuần hoàn. Cơ sở cho nhận định này được củng cố bởi bằng chứng từ các nghiên cứu về màng lọc, Sclerostin là một phân tử glycoprotein có trọng lượng phân tử khoảng 22 kDa, thuộc nhóm phân tử trung bình lớn (large middle molecule). Nghiên cứu của Kim và cộng sự trên 20 bệnh nhân LMCK ổn định cho thấy tỷ lệ loại thải sclerostin trong một buổi lọc máu cao hơn có ý nghĩa thống kê khi sử dụng màng lọc medium cut-off (MCO) so với màng high-flux (HF) ( $p < 0,001$ ), cùng với FGF23 (32 kDa) và OPG (60 kDa) [70]. Nghiên cứu trước đó của Ahn và cộng sự cũng xác nhận rằng việc sử dụng màng lọc MCO trong LMCK có liên quan đến sự thay đổi nồng độ sclerostin huyết thanh so với màng high-flux thông thường [115]. Dù các nghiên cứu này dùng màng lọc có hiệu suất cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, kết quả của họ xác nhận rằng sclerostin 22 kDa về mặt nguyên tắc có thể bị loại thải qua màng lọc nhân tạo. Ngoài cơ chế loại thải trực tiếp, việc bắt đầu LMCK còn cải thiện môi trường chuyển hóa toàn thân bao gồm kiểm soát phospho, canxi và PTH, có thể tác động gián tiếp lên biểu hiện gen *SOST* tại osteocyte, từ đó góp phần làm giảm sản xuất sclerostin. Sự kết hợp của hai cơ chế này có thể lý giải tại sao nồng độ sclerostin ở nhóm LMCK thấp hơn nhóm G5ND trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng nồng độ sclerostin ở nhóm LMCK trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, phù hợp với bức tranh bệnh lý xương và tim mạch nền của bệnh nhân BTM giai đoạn cuối đang lọc máu.

#### **4.1.2.4. Nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân lọc màng bụng**

Nồng độ sclerostin huyết thanh trên 38 bệnh nhân LMB theo nghiên cứu của chúng tôi là 684,21 (407,48-940,35) pg/mL, cao hơn nhóm chứng và thấp hơn ở nhóm giai đoạn 5 chưa lọc máu có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm LMCK ( $p > 0,05$ ).

Một số nghiên cứu về nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân LMB có kết quả như sau. Nghiên cứu nồng độ sclerostin huyết thanh của Te-Hui Kuo trên 89 bệnh nhân LMB bằng kit xét nghiệm Biomedica ghi nhận nồng độ trung vị là 80,2 (60,2 - 107) pmol/L. Nghiên cứu này không có nhóm chứng thực hiện đồng thời để so sánh nồng độ sclerostin huyết thanh [81]. Một nghiên cứu khác của Shunsuke Yamada và cộng sự tiến hành định lượng đồng thời sclerostin huyết thanh và Dkk-1 đồng thời, ghi nhận nồng độ sclerostin ở 74 bệnh nhân LMB là 138 pmol/L (98,3 - 195,9 pmol/L) [116]. Tác giả Rodrigo A. de Oliveira và cộng sự ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh tăng ở 41 bệnh nhân LMB, cụ thể là  $2,00 \pm 1,03$  ng/ml, so với khoảng bình thường đề xuất là 0,42-0,80 ng/ml [83]. Nghiên cứu của Luciano Pereira và cộng sự trên 47 bệnh nhân có thời gian LMB trung bình 12 tháng tại Bồ Đào Nha ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh là 1885,8 (458,8 - 11354,5) pg/mL [117].

Tóm lại, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về nồng độ sclerostin huyết thanh trên nhiều nhóm bệnh nhân BTM ghi nhận một số điểm nổi bật so với các nghiên cứu trước đây:

Thứ nhất, đây là nghiên cứu so sánh đồng thời nồng độ sclerostin huyết thanh giữa nhóm chứng người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường và nhiều nhóm bệnh nhân BTM bao gồm G3-4, G5ND, G5HD và G5PD trong cùng một thiết kế nghiên cứu. Trong khi đó, phần lớn các nghiên cứu trước đây trong y văn chỉ khảo sát một phương thức điều trị đơn lẻ, làm hạn chế khả năng so sánh trực tiếp giữa các giai đoạn và phương thức điều trị.

Thứ hai, phát hiện nồng độ sclerostin cao nhất ở nhóm G5ND, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với cả hai nhóm lọc máu, mang ý nghĩa bệnh sinh đáng chú ý, cho thấy giai đoạn trước lọc máu có thể là thời điểm tích lũy sclerostin cao nhất trong tuần hoàn. Kết quả này có thể phản ánh sự cộng hưởng của nhiều yếu tố: (1) tăng tổng hợp sclerostin tại tế bào xương do rối loạn chuyển hóa khoáng-xương nặng nề chưa được can thiệp, (2) hạn chế cơ chế thanh thải ngoài thận, và (3) mất cân bằng nội tiết chưa được điều chỉnh. Từ góc độ này, việc bắt đầu lọc máu có thể không chỉ giải quyết tình trạng tăng urê máu mà còn góp phần điều hòa mức độ ức chế tạo xương qua con đường Wnt/ $\beta$ -catenin, thông qua giảm nồng độ sclerostin.

Thứ ba, mặc dù sclerostin giảm sau khi bắt đầu lọc máu, điều này không đồng nghĩa với sự phục hồi hoàn toàn chuyển hóa xương, vì nồng độ ở cả nhóm LMCK và LMB vẫn cao hơn nhóm chứng. Điều này gợi ý cần có thêm các can thiệp nhắm đến con đường Wnt/ $\beta$ -catenin trong điều trị CKD-MBD, đặc biệt là các thuốc ức chế sclerostin hiện đang được nghiên cứu trên bệnh nhân BTM. Bên cạnh đó, việc chuẩn hóa phương pháp định lượng sclerostin là điều kiện tiên quyết để có thể ứng dụng sclerostin như một dấu ấn sinh học lâm sàng trong theo dõi và tiên lượng bệnh nhân BTM qua từng giai đoạn.

Tuy nhiên, do đây là nghiên cứu cắt ngang, đơn trung tâm, các mối liên hệ nêu trên chỉ mang tính chất gợi ý về giả thuyết bệnh sinh, chưa thể khẳng định quan hệ nhân quả. Các nghiên cứu đoàn hệ, đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để xác nhận và mở rộng các phát hiện này.

## **4.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ SCLEROSTIN HUYẾT THANH VỚI CÁC RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN**

### **4.2.1. Liên quan giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố đặc điểm chung trong bệnh thận mạn**

#### **4.2.1.1. Tuổi**

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ sclerostin có xu hướng tăng dần theo nhóm tuổi ở nhóm BTM chung và nhóm G3-4 có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Phân tích tương quan cho thấy tuổi và sclerostin có tương quan thuận trên tất cả các nhóm BTM, trong đó tương quan có ý nghĩa thống kê ở nhóm BTM chung, G3-4 và G5HD ( $p < 0,05$ ). Tuổi là yếu tố tác động thuận có ý nghĩa thống kê lên nồng độ sclerostin ở nhóm BTM chung, G3-4 khi phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến, và ở nhóm G5ND, G5HD khi phân tích hồi quy đa biến ( $p < 0,05$ ), phản ánh xu hướng tăng sclerostin theo tuổi ở các đối tượng nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan giữa tuổi và nồng độ sclerostin huyết thanh. Tác giả Xu Y và cộng sự nghiên cứu trên người khỏe mạnh chứng minh rằng nồng độ sclerostin tăng theo tuổi ở cả người trưởng thành và thanh thiếu niên [118]. Theo Kirmani và cộng sự, nồng

độ sclerostin huyết thanh biến động như sau: đạt đỉnh vào lúc khoảng 10 tuổi ở trẻ nữ, 14 tuổi ở trẻ nam, sau đó giảm dần trong giai đoạn sau của tuổi dậy thì cho đến khi đạt mức thấp nhất vào cuối tuổi dậy thì, sau đó tăng lên dần trong suốt quãng đời còn lại của tuổi trưởng thành [119]. Nồng độ sclerostin huyết thanh tăng theo tuổi ở người cao tuổi cho thấy sự gia tăng sản xuất sclerostin có thể là một phần của sự suy giảm hình thành xương theo tuổi tác. Tuy nhiên, mặc dù ghi nhận nồng độ sclerostin tăng theo tuổi, nghiên cứu của Matthew M Roforth và cộng sự lại thấy rằng lão hoá không liên quan đến sự gia tăng nồng độ mRNA của sclerostin xương [110].

Trên quần thể bệnh nhân BTM, các nghiên cứu được công bố cho những kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Solenne Pelletier và cộng sự ghi nhận tuổi có tương quan thuận và có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin huyết thanh ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,01$ ) ở bệnh nhân chưa lọc máu [6]. Trong nghiên cứu của Katarzyna Romejko và cộng sự trên 101 bệnh nhân BTM chưa lọc máu giai đoạn 3-5, tác giả ghi nhận rằng nồng độ sclerostin có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với tuổi trong toàn bộ quần thể BTM chưa lọc máu ( $r = 0,274$ ;  $p = 0,006$ ) và trong nhóm BTM giai đoạn 3a ( $r = 0,620$ ;  $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, không quan sát thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa sclerostin và tuổi ở nhóm giai đoạn 3b ( $r = 0,159$ ;  $p = 0,384$ ) cũng như nhóm BTM giai đoạn 4-5 ( $r = 0,108$ ;  $p = 0,564$ ) [120]. Một nghiên cứu khác của Annelies De Maré và cộng sự trên 68 bệnh nhân BTMGĐC chưa lọc máu ghi nhận mối tương quan thuận giữa tuổi và sclerostin ở cả 4 loại kit đều có ý nghĩa thống kê, lần lượt là Tecomedical ( $r = 0,3088$ ;  $p = 0,0104$ ), DiaSorin ( $r = 0,3016$ ;  $p = 0,0124$ ), BioMedica ( $r = 0,3123$ ;  $p = 0,0095$ ) và R&D ( $r = 0,2436$ ;  $p = 0,0453$ ) [76]. Tuy nhiên nghiên cứu của Se Hwa Kim và cộng sự trên bệnh nhân BTM từ giai đoạn 1-5 chưa lọc máu lại ghi nhận một số kết quả trái ngược, tác giả quan sát thấy rằng khi phân tích đơn biến, tuổi có tương quan thuận với sclerostin ở nhóm BTM giai đoạn 1-2 ( $r = 0,031$ ;  $p = 0,711$ ); tương quan nghịch ở nhóm BTM giai đoạn 3-5 và nhóm BTM chung (lần lượt là  $r = -0,219$ ;  $p = 0,007$  và  $r = -0,048$ ;  $p = 0,403$ ). Mặt khác, theo nhóm nghiên cứu, khi tiến hành phân tích đa biến, tuổi là yếu tố độc lập có tương quan nghịch với nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm BTM chung ( $R^2 = 0,809$ ,  $\beta = -0,214$ ,  $p = 0,004$ ) [107]. Sự khác biệt trong kết quả của Se Hwa Kim và cộng sự so với các nghiên cứu còn lại, đặc

biệt là chiều hướng tương quan nghịch giữa tuổi và sclerostin ở nhóm BTM giai đoạn 3-5, có thể được lý giải bởi đặc điểm dân số nghiên cứu, phương pháp xét nghiệm, cũng như cách xử lý các yếu tố gây nhiễu trong mô hình đa biến. Điều này cho thấy mối liên quan giữa tuổi và sclerostin trong BTM không đồng nhất giữa các nghiên cứu và có thể bị ảnh hưởng bởi giai đoạn bệnh, phương pháp định lượng sclerostin và đặc điểm quần thể nghiên cứu, do đó cần thận trọng khi so sánh trực tiếp các kết quả giữa các nghiên cứu khác nhau.

Trên bệnh nhân LMCK, nghiên cứu của Jing Wun Lu và cộng sự trên 75 bệnh nhân ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh tương quan thuận với tuổi tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ( $r = 0,175$ ;  $p = 0,134$ ) [95]. Mặt khác, một nghiên cứu khác của Pierre Delanaye và cộng sự trên 164 bệnh nhân LMCK lại ghi nhận sclerostin có tương quan thuận với tuổi có ý nghĩa thống kê ( $r = 0,258$ ;  $p = 0,0008$ ) [79].

Các phát hiện từ nghiên cứu của chúng tôi có ý nghĩa lâm sàng quan trọng trong việc hiểu vai trò của tuổi như một yếu tố dự báo cho nồng độ sclerostin huyết thanh ở các giai đoạn khác nhau của BTM. Theo kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi, tuổi là yếu tố quan trọng cần xem xét khi đánh giá sclerostin và rối loạn khoáng, xương ở cả nhóm bệnh nhân chưa lọc máu (G3-4 và nhóm G5ND), nhóm LMCK (G5HD) và nhóm BTM chung. Tuy nhiên, ở nhóm G5PD, các yếu tố khác như tình trạng viêm, thời gian lọc máu, điều trị thuốc và các thông số CKD-MBD có thể góp phần quan trọng hơn. Từ góc độ thực hành lâm sàng, kết quả này gợi ý rằng không nên áp dụng một ngưỡng tham chiếu sclerostin duy nhất cho toàn bộ bệnh nhân BTM, mà cần xây dựng giá trị tham chiếu được phân tầng theo nhóm tuổi và giai đoạn BTM. Điều này đặc biệt quan trọng khi sử dụng sclerostin như một công cụ hỗ trợ đánh giá tình trạng xương hoặc theo dõi đáp ứng điều trị rối loạn khoáng, xương trong BTM. Bên cạnh đó, thiết kế cắt ngang của nghiên cứu giới hạn khả năng kết luận về quan hệ nhân quả; các nghiên cứu theo dõi dọc trong tương lai sẽ cần thiết để xác định tốc độ thay đổi sclerostin theo tuổi ở từng giai đoạn BTM và đánh giá giá trị tiên lượng của nó đối với các biến cố xương và tim mạch.

#### **4.2.1.2. Giới tính**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ sclerostin huyết thanh ở nam giới cao hơn nữ giới ở hầu hết các nhóm đối tượng nghiên cứu, tuy nhiên khác biệt này chỉ có ý nghĩa thống kê ở nhóm chúng ( $p < 0,05$ ).

Nhiều nghiên cứu về ảnh hưởng của giới tính lên nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhiều nhóm đối tượng đã được thực hiện cho những kết quả tương đồng so với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Ulrike I Modder trên 680 người trưởng thành khi đánh giá vai trò của giới tính, tuổi và khối lượng xương lên nồng độ sclerostin đã ghi nhận nồng độ sclerostin ở nam cao hơn ở nữ có ý nghĩa thống kê ( $33,3 \pm 1,0$  pmol/L so với  $23,7 \pm 0,6$  pmol/L,  $p < 0,001$ ) [60]. Gần đây, tác giả Yang Xu công bố nồng độ sclerostin huyết thanh ở người lớn tuổi và thanh thiếu niên ở nam đều cao hơn nữ có ý nghĩa thống kê (lần lượt là 54,89 pmol/L so với 39,95 pmol/L và 36,58 pmol/L so với 27,06 pmol/L; cả hai nhóm  $p < 0,05$ ) [118].

Cơ chế sinh học đằng sau sự khác biệt về nồng độ sclerostin theo giới tính có thể liên quan đến nhiều yếu tố. Thứ nhất, nam giới thường có khối lượng xương và mật độ khoáng xương cao hơn nữ giới, dẫn đến số lượng tế bào xương là nơi sản xuất sclerostin nhiều hơn. Thứ hai, các nghiên cứu trước đây cho thấy rằng là estrogen chứ không phải testosterone, làm giảm nồng độ sclerostin lưu thông và nồng độ estrogen cao hơn ở trẻ gái sau tuổi dậy thì dẫn đến nồng độ sclerostin thấp hơn và duy trì trong suốt cuộc đời trưởng thành [119]. Ngoài ra, các yếu tố khác biệt về khối cơ, tải trọng cơ học lên xương, và mức độ hoạt động thể chất giữa hai giới cũng có thể góp phần vào sự khác biệt này. Nồng độ sclerostin tuần hoàn có thể phản ánh tổng khối lượng xương của cơ thể mà bộ xương của nam giới có thể lớn hơn ở nữ giới có thể sản xuất và giải phóng vào tuần hoàn lượng sclerostin lớn hơn. Tuy vậy, tác giả Roforth và cộng sự lại cho rằng nồng độ sclerostin trong mô xương không phải lúc nào cũng tương quan với nồng độ sclerostin trong tuần hoàn [110].

Điểm đáng chú ý trong nghiên cứu của chúng tôi là không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính và sclerostin trên bệnh nhân BTM mà chỉ quan sát thấy ở nhóm chứng. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi hiện tượng yếu tố nhiễu và hiệu ứng tương tác phức tạp giữa các biến số trong bối cảnh BTM. Một nghiên cứu gần đây còn cho thấy rằng nữ giới có số lượng tế bào xương dương tính với sclerostin (Scl+ osteocytes/B.Ar) cao hơn đáng kể so với nam giới, tuy nhiên không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ sclerostin huyết thanh theo giới tính trong nghiên cứu này [121]. Ngoài ra, ở các giai đoạn bệnh tiến triển nặng và lọc máu, bệnh

nhân BTM còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố nhiều như tình trạng rối loạn PTH, suy giảm hormone sinh dục ở cả hai giới, và sự không đồng nhất về kiểu hình tổn thương xương. Đặc biệt, ở bệnh nhân BTMGĐC, cả nam và nữ đều trải qua tình trạng suy giảm hormone sinh dục thứ phát do tình trạng urê máu cao, làm thu hẹp khoảng cách về nồng độ sclerostin giữa hai giới so với dân số khỏe mạnh. Điều này góp phần giải thích vì sao trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt sclerostin theo giới chỉ còn ý nghĩa thống kê ở nhóm chứng, nhóm ít chịu ảnh hưởng của các yếu tố bệnh lý, trong khi ở các nhóm bệnh nhân BTM, tác động của bệnh lý nền dường như lấn át vai trò của yếu tố sinh học giới tính.

Những phát hiện này có ý nghĩa lâm sàng quan trọng trong đánh giá và quản lý rối loạn xương ở bệnh nhân BTM. Việc hiểu rõ ảnh hưởng của giới tính lên nồng độ sclerostin, đặc biệt khi kết hợp với các yếu tố khác như tuổi, chức năng thận, các thông số CKD-MBD và tình trạng viêm, có thể giúp cá thể hóa chiến lược theo dõi và điều trị. Trong tương lai, các nghiên cứu cần phân tầng rõ theo tình trạng mãn kinh ở nữ giới và đánh giá nồng độ hormone sinh dục song song với sclerostin, nhằm làm sáng tỏ hơn vai trò thực sự của giới tính trong điều hòa nồng độ sclerostin ở bệnh nhân BTM.

#### **4.2.1.3. BMI**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận các mối liên quan có ý nghĩa giữa chỉ số BMI và nồng độ sclerostin huyết thanh trên các nhóm bệnh nhân BTM ( $p > 0,05$ ).

Ở bệnh nhân BTM chưa lọc máu, mối liên quan giữa BMI và sclerostin ghi nhận nhiều kết quả không đồng nhất giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Solenne Pelletier và cộng sự ghi nhận BMI có tương quan thuận với nồng độ sclerostin huyết thanh ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,05$ ) [6]. Ngược lại, nghiên cứu của Se Hwa Kim và cộng sự lại ghi nhận BMI có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê trên nhóm BTM chung từ giai đoạn 1-5 ( $r = -0,157$ ;  $p = 0,007$ ), mặt khác, BMI lại tương quan thuận trên nhóm BTM giai đoạn 1-2 ( $r = 0,213$ ;  $p = 0,009$ ) [107]. Cũng theo nghiên cứu của Se Hwa Kim, mối tương quan nghịch giữa BMI và nồng độ Sclerostin chỉ được duy trì ở nhóm BTM giai đoạn G3-5 sau khi thực hiện phân tích đa biến ( $r = -0,196$ ;  $p = 0,033$ ) [107]. Tương tự, nghiên cứu của Katarzyna Romejko và cộng sự trên bệnh nhân chưa lọc máu giai đoạn 3-5 ghi nhận xu hướng tương quan thuận giữa sclerostin và BMI trên toàn bộ quần thể nhưng không

đạt ý nghĩa thống kê ( $r = 0,194$ ;  $p = 0,058$ ), ngoại trừ nhóm giai đoạn 3b có mối liên quan thuận có ý nghĩa ( $r = 0,383$ ;  $p = 0,033$ ) [120]. Trong khi đó, nghiên cứu của Annelies De Maré và cộng sự trên bệnh nhân BTMGĐC lại ghi nhận mối tương quan thuận có ý nghĩa giữa BMI và sclerostin khi sử dụng nhiều bộ kit định lượng khác nhau lần lượt là Tecomedical ( $r = 0,3937$ ;  $p = 0,0062$ ), DiaSorin ( $r = 0,3887$ ;  $p = 0,0069$ ), BioMedica ( $r = 0,5159$ ;  $p = 0,0002$ ) và R&D ( $r = 0,4021$ ;  $p = 0,0051$ ) [76].

Ở bệnh nhân LMCK, các kết quả cũng không thống nhất. Một nghiên cứu thí điểm (pilot study) báo cáo không có tương quan giữa sclerostin và cân nặng, BMI hay vòng eo [122]. Tuy nhiên, theo kết quả từ nghiên cứu của Jing-Wun Lu và cộng sự, sclerostin có mối tương quan nghịch có ý nghĩa trên bệnh nhân LMCK ( $r = -0,382$ ;  $p = 0,001$ ) [95]. Trên bệnh nhân LMB, nghiên cứu của Te-Hui Kuo ghi nhận sclerostin và BMI có tương quan thuận, tuy nhiên không đạt ý nghĩa thống kê ( $r = 0,108$ ;  $p = 0,312$ ) [81].

Sự không nhất quán về mối quan hệ giữa sclerostin huyết thanh và chỉ số BMI có thể được lý giải là do ở trên bệnh nhân BTM, mối quan hệ này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố bệnh lý khác như rối loạn canxi-phospho, cường cận giáp thứ phát hay tình trạng viêm mạn tính. Vì vậy, BMI có thể chỉ đóng vai trò yếu trong biến thiên nồng độ sclerostin trên bệnh nhân BTM. Một lý giải khác là BMI không phản ánh chính xác thành phần cơ thể, đặc biệt ở bệnh nhân BTM thường có hiện tượng sarcopenia (thiếu cơ) và tích mỡ nội tạng, khiến cùng một giá trị BMI có thể biểu hiện thành phần mô khác nhau. Do đó, việc không ghi nhận mối tương quan ý nghĩa giữa BMI và sclerostin có thể do chỉ số này không đủ nhạy để đại diện cho tải trọng xương thực tế. Như vậy, kết quả của chúng tôi góp phần củng cố nhận định rằng BMI không phải là yếu tố quyết định độc lập đối với nồng độ sclerostin ở bệnh nhân BTM. Điều này nhấn mạnh sự cần thiết phải sử dụng các chỉ số phản ánh chính xác hơn thành phần cơ thể và tải trọng cơ học lên xương, thay vì chỉ dựa vào BMI, khi đánh giá vai trò của sclerostin trong bệnh sinh CKD-MBD.

#### ***4.2.1.4. Thời gian phát hiện bệnh thận mạn và thời gian lọc máu***

Thời gian phát hiện BTM và thời gian lọc máu đều có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin ở nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ). Đáng chú ý, ở nhóm G5HD, thời gian lọc máu là các yếu tố liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến ( $p < 0,05$ ).

Mặc dù vậy, phát hiện của chúng tôi không hoàn toàn đồng nhất với một số báo cáo trước đây. Nghiên cứu của Pierre Delanaye trên 164 bệnh nhân LMCK lại ghi nhận thời gian lọc máu có liên quan thuận với nồng độ sclerostin huyết thanh trong cả phân tích đơn biến và đa biến [79]. Nghiên cứu của Yosuke Nakagawa lại ghi nhận sự khác biệt về thời gian lọc máu giữa các phân nhóm sclerostin  $< 136\text{pmol/L}$ ,  $135\text{-}200\text{ pmol/L}$  hay  $> 200\text{ pmol/L}$  là không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,09$ ) [77].

Sự khác biệt này theo chúng tôi có một số giải thích như sau:

Thứ nhất, một cơ chế sinh học trực tiếp có thể lý giải cho mối tương quan nghịch quan sát được là sự ức chế sản xuất sclerostin bởi PTH trong bối cảnh cường cận giáp thứ phát tiến triển [123]. Bệnh nhân lọc máu có thời gian điều trị kéo dài thường có cường cận giáp thứ phát nặng hơn với nồng độ PTH tăng dần theo thời gian do tích lũy các kích thích mạn tính như tăng phosphate máu, giảm calcitriol và tăng FGF-23, mà cơ chế sẽ được bàn luận kỹ trong phần mối liên quan giữa PTH và sclerostin sau. Bệnh nhân lọc máu lâu năm với mức PTH ngày càng cao hơn sẽ có xu hướng ức chế mạnh hơn sự biểu hiện *SOST* tại tế bào xương, dẫn đến nồng độ sclerostin huyết thanh thấp hơn, tạo ra tương quan nghịch quan sát được giữa thời gian lọc máu và sclerostin thông qua PTH như một biến trung gian. Tuy nhiên, do nghiên cứu hiện tại chưa đưa trực tiếp nồng độ PTH định lượng vào mô hình hồi quy mà sử dụng biến số rối loạn khoáng xương tổng hợp, vai trò trung gian độc lập của PTH trong mối liên quan này chưa được kiểm định trực tiếp và cần được xác nhận trong các nghiên cứu tiếp theo.

Thứ hai, một hạn chế phương pháp học quan trọng cần thừa nhận là hiệu ứng "healthy survivor bias" (thiên lệch người sống sót khỏe mạnh), hạn chế vốn có của thiết kế nghiên cứu cắt ngang trên bệnh nhân lọc máu [124]. Bằng chứng từ y văn cho thấy sclerostin cao là yếu tố tiên lượng tử vong độc lập ở bệnh nhân lọc máu: trong nghiên cứu theo dõi 10 năm, những bệnh nhân không sống sót có nồng độ sclerostin cao hơn, và sclerostin cao liên quan có ý nghĩa với tử vong toàn nguyên nhân với  $HR = 2,2$  sau khi đã kiểm soát các yếu tố tiên lượng tiềm năng [78]. Hệ quả tất yếu là trong thiết kế cắt ngang, bệnh nhân có nồng độ sclerostin cao từ đầu sẽ tử vong sớm hơn và không còn hiện diện trong mẫu tại thời điểm nghiên cứu, trong khi nhóm tích lũy được thời gian lọc máu dài chính là những người đã sống sót qua giai đoạn nguy cơ cao và về mặt cấu trúc mẫu, đây là những bệnh nhân có xu hướng có

nồng độ sclerostin thấp hơn từ ban đầu. Cơ chế chọn lọc này có thể tạo ra tương quan nghịch giữa thời gian lọc máu và sclerostin ngay cả khi không có mối quan hệ nhân quả sinh học trực tiếp giữa hai biến số này. Các nghiên cứu thuần tập tiến cứu theo dõi nồng độ sclerostin theo thời gian trên cùng một bệnh nhân sẽ cần thiết để phân tách ảnh hưởng của hiệu ứng này khỏi các cơ chế sinh học thực sự.

Ngoài ra, sự không đồng nhất so với y văn còn có thể liên quan đến sự khác biệt về đặc điểm dân số nghiên cứu cũng như ảnh hưởng của các yếu tố gây nhiễu chưa được kiểm soát hoàn toàn trong mô hình phân tích.

#### **4.2.1.5. Huyết áp**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin giữa nhóm có và không có THA ở bệnh nhân BTM ( $p > 0,05$ ). Đồng thời, cả HATT và HATTr ở các nhóm bệnh nhân đều không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin huyết thanh ( $p > 0,05$ ).

Kết quả này phù hợp với một số bằng chứng cho thấy sclerostin có thể liên quan chặt chẽ hơn với các biến đổi cấu trúc và chức năng mạch máu hơn là tình trạng THA đơn thuần. Nghiên cứu của Chang và cộng sự trên bệnh nhân THA ghi nhận sclerostin huyết thanh liên quan độc lập với độ cứng động mạch trung tâm, được đánh giá qua vận tốc sóng mạch (cfPWV), chứ không phản ánh trực tiếp sự hiện diện của THA [125]. Tương tự, nghiên cứu gần đây của Lee và cộng sự cho thấy nồng độ sclerostin có tương quan thuận với tăng áp lực động mạch phổi ở bệnh nhân BTMGĐC chưa lọc máu [111]. Những dữ liệu này gợi ý rằng sclerostin có thể liên quan đến các biểu hiện tim mạch đặc hiệu hơn, thay vì huyết áp hệ thống đơn thuần.

Về mặt sinh bệnh học, THA ở bệnh nhân BTM là hậu quả của nhiều cơ chế phức tạp như quá tải thể tích, hoạt hóa hệ renin-angiotensin-aldosterone, tăng hoạt động hệ thần kinh giao cảm và rối loạn chuyển hóa canxi-phospho, trong khi sclerostin chủ yếu phản ánh hoạt động của tế bào xương và quá trình điều hòa trục xương-mạch. Do đó, mối liên quan trực tiếp giữa huyết áp và sclerostin có thể bị che lấp bởi các yếu tố bệnh lý nền. Việc không ghi nhận mối tương quan giữa huyết áp (HATT, HATTr) và sclerostin trong nghiên cứu của chúng tôi càng củng cố giả thuyết rằng sclerostin có thể đóng vai trò như một marker của tổn thương mạch máu cấu trúc (ví dụ vôi hóa mạch, tăng độ cứng động mạch) hơn là chỉ số phản ánh mức độ THA.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chưa đánh giá các chỉ số cấu trúc và chức năng tim mạch như vận tốc sóng mạch (cfPWV), độ dày lớp nội - trung mạc động mạch cảnh (IMT) hay chức năng tâm trương thất trái, vốn có thể liên quan chặt chẽ hơn với sclerostin. Do đó, cần có các nghiên cứu trong tương lai, kết hợp các chỉ số đánh giá vôi hóa mạch và tái cấu trúc tim mạch, nhằm làm rõ hơn vai trò của sclerostin trong bệnh sinh các biến chứng tim mạch ở bệnh nhân BTM.

#### **4.2.1.6. Hemoglobin**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Hb và sclerostin huyết thanh ( $p > 0,05$ ).

Mối tương quan giữa sclerostin và Hb là không đồng nhất giữa một vài nghiên cứu trên thế giới. Theo nghiên cứu của Katarzyna Romejko và cộng sự trên 101 bệnh nhân BTM từ giai đoạn 3a đến giai đoạn 5 chưa lọc máu, sclerostin có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với Hb ở nhóm BTM chung ( $r = -0,318$ ;  $p = 0,001$ ) và nhóm BTM giai đoạn 3a ( $r = -0,357$ ;  $p = 0,03$ ) và không tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa ở nhóm 3b và nhóm BTM giai đoạn 4-5 ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,829$  và  $r = -0,088$ ;  $p = 0,639$ ) [120]. Mối tương quan giữa nồng độ sclerostin và Hb trên bệnh nhân BTM LMCK theo nghiên cứu của Leila Mahmoodnia là: Ở nhóm bệnh nhân không có ĐTĐ, sclerostin có mối tương quan nghịch với Hb, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ( $r = -0,142$ ;  $p = 0,359$ ); trong khi đó, ở BTM có ĐTĐ, sclerostin có mối tương quan nghịch với Hb có ý nghĩa thống kê ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,021$ ) [126]. Nghiên cứu của Te-Hui Kuo và cộng sự trên 89 bệnh nhân LMB cho thấy sclerostin có tương quan thuận với Hb ( $r = 0,286$ ;  $p = 0,007$ ) và mối tương quan vẫn có ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh theo giới tính và tuổi ( $r = 0,257$ ;  $p = 0,016$ ) [81].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thiếu máu mặc dù là một biến chứng phổ biến và quan trọng trong BTM, có thể không tác động trực tiếp lên nồng độ sclerostin hay chuyển hóa xương thông qua con đường Wnt/ $\beta$ -catenin. Điều này khác với vai trò đã được chứng minh của thiếu máu đối với các khía cạnh khác của BTM như chức năng tim mạch, chất lượng cuộc sống và tiến triển suy thận. Về mặt cơ chế, thiếu máu trong BTM chủ yếu bắt nguồn từ tình trạng giảm tổng hợp erythropoietin (EPO) tại thận, cùng với ảnh hưởng của urê máu cao, viêm mạn tính, stress oxy hóa và rối loạn chuyển hóa sắt. Trong khi đó, sclerostin là glycoprotein do tế bào xương trưởng

thành tiết ra, có vai trò ức chế tạo xương thông qua ức chế con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin. Hai quá trình sinh lý này, tạo hồng cầu và điều hòa chuyển hóa xương, diễn ra ở các mô khác nhau, chịu sự chi phối bởi các cơ chế điều hòa độc lập. Do đó, xét về sinh bệnh học, không có cơ sở rõ ràng để kỳ vọng nồng độ Hb ảnh hưởng trực tiếp đến sự biểu hiện hay bài tiết sclerostin. Việc không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa Hb và sclerostin trong nghiên cứu của chúng tôi mang một số ý nghĩa về sinh lý bệnh và lâm sàng. Trước hết, kết quả này củng cố nhận định rằng sclerostin chủ yếu phản ánh tình trạng chuyển hóa xương và hoạt động của tế bào xương, hơn là chịu ảnh hưởng từ thiếu máu hay các rối loạn huyết học thường gặp ở bệnh nhân BTM. Từ đó, có thể suy luận rằng các biện pháp điều trị thiếu máu như tác nhân kích thích tạo hồng cầu (Erythropoiesis-Stimulating Agents - ESA) hay bổ sung sắt đường tĩnh mạch, dù cải thiện nhiều rối loạn toàn thân khác, có thể không làm thay đổi trực tiếp nồng độ sclerostin hay quá trình tạo xương. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng nồng độ Hb ở nhóm nghiên cứu đều nằm trong khoảng giá trị đặc trưng của bệnh nhân BTM, điều này có thể làm hạn chế khả năng phát hiện sự khác biệt nếu thực sự tồn tại. Bên cạnh đó, thiếu máu trong BTM vốn mang tính chất mạn tính, ít biến động theo thời gian, nên cũng gây khó khăn cho việc xác định mối liên quan tức thời với các thông số chuyển hóa xương.

#### **4.2.1.7. Tiểu cầu**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận số lượng tiểu cầu có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin ở nhóm G5PD ( $r = 0,420$ ;  $p = 0,009$ ). Đồng thời, phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến cho thấy tiểu cầu là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm này ( $\beta = 0,396$ ;  $p = 0,014$ ).

Các dữ liệu đã công bố về mối liên quan giữa sclerostin và tiểu cầu hiện còn hạn chế và chưa thống nhất. Về mặt sinh học, sclerostin chủ yếu được tiết bởi tế bào xương và không có nguồn gốc trực tiếp từ tiểu cầu. Tuy nhiên, một số cơ chế gián tiếp có thể được xem xét để giải thích mối liên quan quan sát được. Đáng chú ý, Dickkopf-1 (Dkk-1), một chất ức chế hòa tan của con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin có vai trò quan trọng trong điều hòa chuyển hóa xương và được biểu hiện ở nhiều mô, bao gồm cả tiểu cầu. Tiểu cầu đã được chứng minh là nguồn chính giải phóng Dkk-1 vào tuần hoàn, do đó có thể ảnh hưởng gián tiếp đến hoạt động của trục Wnt

và biểu hiện sclerostin [127]. Bên cạnh đó, tiểu cầu khi được hoạt hóa có khả năng giải phóng nhiều yếu tố tăng trưởng và cytokine như TGF- $\beta$ 1, PDGF và VEGF. Các yếu tố này có thể tác động đến vi môi trường xương, ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào xương và gián tiếp điều hòa biểu hiện sclerostin [128], [129]. Tuy nhiên, các cơ chế này hiện vẫn mang tính giả thuyết và chưa được chứng minh trực tiếp trong bối cảnh BTM. Do đó, cần có các nghiên cứu thực nghiệm in vitro và in vivo nhằm đánh giá trực tiếp vai trò của tiểu cầu và các sản phẩm từ tiểu cầu đối với biểu hiện *SOST*/sclerostin trong điều kiện tăng urê máu. Ngoài ra, các nghiên cứu theo dõi dọc trên bệnh nhân BTM với các phương thức điều trị thay thế thận khác nhau cũng cần được thực hiện để xác định liệu sự thay đổi số lượng tiểu cầu theo thời gian có đi kèm với biến động của sclerostin hay không, từ đó làm rõ bản chất nhân quả của mối liên quan này.

#### **4.2.1.8. Albumin máu**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận albumin và sclerostin huyết thanh không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê trên bệnh nhân BTM ( $p > 0,05$ ).

Về mặt sinh bệnh học, albumin thường được coi là chỉ số kép phản ánh cả tình trạng dinh dưỡng và mức độ viêm mạn tính ở bệnh nhân BTM. Mối quan hệ giữa tình trạng dinh dưỡng và sclerostin cũng là chủ đề được quan tâm nghiên cứu gần đây. Tuy nhiên, kết quả báo cáo từ các nghiên cứu này còn chưa đồng nhất.

Kết quả của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu trước đây, đồng thời gợi mở nhiều vấn đề cần được làm rõ về mối quan hệ phức tạp giữa tình trạng dinh dưỡng, viêm mạn tính và CKD-MBD ở bệnh nhân BTM. Cụ thể, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Leila Mahmoodnia và cộng sự trên bệnh nhân LMCK, cũng như nghiên cứu của Te-Hui Kuo trên bệnh nhân LMB, cả hai đều không ghi nhận tương quan có ý nghĩa thống kê giữa sclerostin và albumin [81], [126]. Sự tương đồng này qua các phương thức lọc máu khác nhau cho thấy mối quan hệ giữa albumin và sclerostin có thể không phụ thuộc vào kỹ thuật điều trị thay thế thận, mà phản ánh đặc điểm sinh bệnh học chung của BTM. Tuy nhiên, nghiên cứu của Katarzyna Romejko trên bệnh nhân BTM chưa lọc máu lại ghi nhận kết quả không đồng nhất giữa các giai

đoạn bệnh, với một số giai đoạn có tương quan thuận, một số giai đoạn có tương quan nghịch, dù không đạt ý nghĩa thống kê [120]. Điều này gợi ý rằng mối quan hệ giữa albumin và sclerostin có thể thay đổi theo tiến triển của bệnh thận và chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác. Dù vậy, cần lưu ý rằng sự vắng mặt của mối tương quan có ý nghĩa thống kê không đồng nghĩa với việc không tồn tại mối liên hệ sinh học giữa tình trạng dinh dưỡng và sclerostin. Các nghiên cứu can thiệp, chẳng hạn cải thiện tình trạng dinh dưỡng và theo dõi sự thay đổi của sclerostin theo thời gian có thể là cần thiết để làm rõ mối quan hệ nhân quả thực sự. Ngoài ra, việc phối hợp nhiều chỉ số dinh dưỡng và viêm trong các mô hình đa biến phức tạp hơn ở các nghiên cứu tương lai có thể giúp làm sáng tỏ vai trò của tình trạng dinh dưỡng - viêm trong điều hòa sclerostin ở bệnh nhân BTM.

#### ***4.2.1.9. Urê, creatinin và mức lọc cầu thận***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối liên quan giữa các chỉ số phản ánh chức năng thận và nồng độ sclerostin mang tính phức tạp, không đồng nhất giữa các giai đoạn BTM, phản ánh sự thay đổi về cơ chế sinh lý bệnh và điều hòa sclerostin theo mức độ suy giảm chức năng thận.

Về urê, chúng tôi ghi nhận mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với sclerostin ở nhóm BTM chung ( $r = 0,191$ ;  $p = 0,012$ ). Phân tích hồi quy đơn biến cũng cho thấy urê là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với sclerostin ở nhóm BTM chung ( $\beta = 0,211$ ;  $p = 0,005$ ) và nhóm G5ND ( $\beta = 0,279$ ;  $p = 0,045$ ). Tuy nhiên, hệ số tương quan khiêm tốn cho thấy urê chỉ đóng góp một phần nhỏ vào sự biến thiên của nồng độ sclerostin.

Đối với creatinin và MLCT, các kết quả cho thấy xu hướng không đồng nhất giữa các nhóm. Creatinin có tương quan nghịch với sclerostin ở nhóm G5HD ( $r = -0,300$ ;  $p = 0,032$ ), nhưng lại tương quan thuận ở nhóm G5PD ( $r = 0,323$ ;  $p = 0,048$ ); phân tích hồi quy đơn biến xác nhận mối liên quan nghịch có ý nghĩa ở nhóm G5HD ( $\beta = -0,403$ ;  $p = 0,003$ ). Tương tự, MLCT có tương quan nghịch với sclerostin ở nhóm G3-4 ( $r = -0,351$ ;  $p = 0,049$ ;  $\beta = -0,399$ ;  $p = 0,024$ ), trong khi lại tương quan thuận ở nhóm G5HD ( $r = 0,323$ ;  $p = 0,021$ ;  $\beta = 0,398$ ;  $p = 0,004$ ).

Những kết quả trái chiều này cho thấy mối liên quan giữa sclerostin và chức năng thận không tuyến tính và có thể thay đổi theo giai đoạn bệnh cũng như phương thức điều trị thay thế thận.

So sánh với các nghiên cứu quốc tế cho thấy kết quả đa dạng. Nghiên cứu của Katarzyna Romejko và cộng sự ghi nhận rằng nồng độ sclerostin có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với creatinin trong toàn bộ quần thể BTM chưa lọc máu ( $r = 0,247$ ;  $p = 0,013$ ), tuy nhiên khi tiến hành phân nhóm các giai đoạn thì mối quan hệ này không có ý nghĩa thống kê (BTM giai đoạn 3a:  $r = 0,08$ ;  $p = 0,639$ ; giai đoạn 3b:  $r = 0,106$ ;  $p = 0,564$  và giai đoạn 4-5:  $r = 0,081$ ;  $p = 0,664$ ) [120]. Tương tự, khi xét mối tương quan giữa sclerostin và MLCT, nghiên cứu này ghi nhận sclerostin có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với MLCT trong toàn bộ quần thể BTM chưa lọc máu ( $r = -0,287$ ;  $p = 0,004$ ), tuy nhiên khi tiến hành phân nhóm các giai đoạn thì mối quan hệ này không còn ý nghĩa thống kê (BTM giai đoạn 3a:  $r = -0,266$ ;  $p = 0,112$ ; giai đoạn 3b:  $r = -0,097$ ;  $p = 0,599$  và giai đoạn 4-5:  $r = -0,124$ ;  $p = 0,505$ ) [120]. Nghiên cứu của Solenne Pelletier và cộng sự ghi nhận mối tương quan nghịch giữa MLCT và sclerostin ở bệnh nhân BTM chưa lọc máu ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,001$ ) [6]. Ngoài ra, nghiên cứu của Mehmet Kanbay và cộng sự trên 173 bệnh nhân BTM chưa lọc máu cho thấy giá trị sclerostin tăng lên có ý nghĩa qua các giai đoạn BTM ( $p < 0,001$ ) [75]. Tương tự, nghiên cứu của Se Hwa Kim và cộng sự ghi nhận rằng khi phân tích đơn biến, nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân BTM từ giai đoạn 1-5 có tương quan thuận với creatinin huyết thanh ( $r = 0,745$ ;  $p < 0,001$ ) và tương quan nghịch với MLCT ( $r = -0,590$ ;  $p < 0,001$ ) [107].

Ở đối tượng bệnh nhân lọc máu, nghiên cứu của Jing Wun Lu và cộng sự trên 75 bệnh nhân LMCK ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh tương quan nghịch với creatinin không có ý nghĩa thống kê ( $r = -0,212$ ;  $p = 0,068$ ) [95]. Nghiên cứu của Te-Hui Kuo và cộng sự trên bệnh nhân LMB cho thấy sclerostin có tương quan thuận với creatinin máu ( $r = 0,295$ ;  $p = 0,005$ ) và mối tương quan vẫn có ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh theo giới tính và tuổi ( $r = 0,262$ ;  $p = 0,014$ ) [81].

Những khác biệt này có thể được giải thích bởi tính chất đa yếu tố trong điều hòa sclerostin ở bệnh nhân BTM. Ở giai đoạn chưa lọc máu, sự suy giảm chức năng thận có thể làm giảm thải trừ sclerostin và đồng thời tăng biểu hiện từ tế bào xương, dẫn đến mối tương quan nghịch với MLCT. Tuy nhiên, ở giai đoạn lọc máu, các yếu tố khác như phương thức lọc máu, tình trạng viêm mạn tính, rối loạn chuyển hóa khoáng - xương và thay đổi hoạt động của tế bào xương có thể chi phối mạnh hơn, làm thay đổi hoặc đảo chiều mối liên quan này. Đặc biệt, sự khác biệt LMCK và LMB có thể phản ánh vai trò của môi trường chuyển hóa và chức năng thận tồn dư trong điều hòa nồng độ sclerostin. Tổng thể, những kết quả này cho thấy sclerostin không chỉ phụ thuộc vào mức độ suy giảm chức năng thận mà còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố bệnh lý và điều trị. Do đó, việc diễn giải nồng độ sclerostin cần được đặt trong bối cảnh toàn diện của BTM và các rối loạn chuyển hóa khoáng - xương đi kèm.

#### **4.2.2. Liên quan giữa sclerostin huyết thanh với các yếu tố khoáng xương, mật độ xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn**

##### **4.2.2.1. Canxi hiệu chỉnh**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin theo tình trạng CaHC ở nhóm BTM chung và nhóm G5ND, với xu hướng sclerostin giảm dần từ nhóm giảm canxi máu, nhóm canxi bình thường đến nhóm tăng canxi máu ( $p < 0,05$ ), gợi ý mối liên quan nghịch giữa sclerostin và CaHC. Phân tích tương quan cho thấy mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa CaHC và sclerostin ở toàn bộ nhóm BTM ( $r = -0,208$ ;  $p = 0,006$ ), tuy nhiên mối liên quan này không còn duy trì khi phân tích theo từng phân nhóm. Kết quả hồi quy tuyến tính đơn biến cũng xác nhận CaHC là yếu tố liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin ở nhóm BTM chung ( $\beta = -0,220$ ;  $p = 0,004$ ).

Về mặt sinh bệnh học, sclerostin là glycoprotein do gen *SOST* mã hóa, được tiết chủ yếu bởi tế bào xương trưởng thành và ức chế con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin. PTH ức chế biểu hiện gen *SOST* ở tế bào xương thông qua thụ thể PTH1R [130]. Theo cơ chế này, khi canxi máu giảm, PTH tăng và sclerostin giảm, tức là canxi và sclerostin sẽ tương quan thuận. Kết quả của chúng tôi đi ngược kỳ vọng này, cho thấy mối liên

quan giữa canxi máu và sclerostin ở bệnh nhân BTM không chỉ được quyết định bởi trực PTH - *SOST*. Chúng tôi cho rằng có hai cách giải thích. Thứ nhất, tương quan nghịch ở nhóm gộp có thể phản ánh ảnh hưởng của giai đoạn bệnh: Sclerostin được thải trừ qua thận nên tăng khi chức năng thận suy giảm, trong khi canxi máu có xu hướng giảm khi bệnh thận tiến triển. Phù hợp với giả thuyết này, nhóm G5ND có CaHC thấp nhất ( $2,06 \pm 0,21$  mmol/L) đồng thời có sclerostin cao nhất (1316 pg/mL), và khi tách từng nhóm thì tương quan không còn ý nghĩa. Thứ hai, có thể tồn tại mối liên quan thực sự giữa CaHC và sclerostin, ít nhất ở nhóm G5ND, nơi sclerostin vẫn khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm canxi giảm và nhóm canxi bình thường (1688,80 so với 941,36 pg/mL;  $p = 0,003$ ). Việc tương quan không có ý nghĩa nhưng so sánh nhóm lại có ý nghĩa có thể do quan hệ không tuyến tính hoặc do chênh lệch ở nhóm hạ canxi có cỡ mẫu nhỏ. Do trong nghiên cứu của chúng tôi CaHC không được đưa vào mô hình đa biến có hiệu chỉnh theo giai đoạn bệnh và cỡ mẫu từng nhóm còn hạn chế, chúng tôi chưa thể phân biệt được hai khả năng này. Ngoài ra, viêm mạn tính, stress oxy hóa, thiếu hụt vitamin D và, ở bệnh nhân lọc máu, nồng độ canxi trong dịch lọc cùng các thuốc điều trị (chất gắn phospho chứa canxi, vitamin D hoạt hóa, cinacalcet) đều ảnh hưởng đến canxi máu và có thể làm nhiễu mối liên quan này [131].

Khi đối chiếu với y văn, các nghiên cứu cho kết quả chưa đồng nhất. Trong nghiên cứu của Solenne Pelletier và cộng sự, mối liên quan giữa sclerostin và nồng độ canxi huyết thanh ở bệnh nhân BTM chưa lọc máu không đạt ý nghĩa thống kê [6]. Se Hwa Kim và cộng sự ghi nhận sclerostin tương quan thuận nhưng không có ý nghĩa thống kê với canxi máu ở nhóm BTM giai đoạn 1-2 ( $r = 0,051$ ;  $p = 0,662$ ), trong khi ở nhóm BTM giai đoạn 3-5 và nhóm BTM chung, mối tương quan chuyển sang nghịch và có ý nghĩa thống kê ( $r = -0,302$ ;  $p = 0,002$  và  $r = -0,343$ ;  $p < 0,001$ ) [107]. Trong khi đó, Annelies De Maré và cộng sự, khi khảo sát trên bệnh nhân BTMGĐC chưa lọc máu bằng cả 4 loại kit xét nghiệm, đều ghi nhận sclerostin có tương quan thuận với canxi máu nhưng không kit nào đạt ý nghĩa thống kê: TECOmedical ( $r = 0,0069$ ;  $p = 0,9572$ ), DiaSorin ( $r = 0,0816$ ;  $p = 0,5115$ ), BioMedica ( $r = 0,0825$ ;  $p = 0,5069$ ) và R&D ( $r = 0,1406$ ;  $p = 0,2565$ ) [76]. Trên bệnh nhân LMCK, Cejka và cộng sự ghi nhận sclerostin có tương quan thuận với canxi máu có ý nghĩa thống kê ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,05$ )

[112]. Ngược lại, Jing-Wun Lu và cộng sự trên 75 bệnh nhân LMCK lại ghi nhận sclerostin huyết thanh có tương quan nghịch với canxi máu nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $r = -0,094$ ;  $p = 0,423$ ) [95]. Tương tự, trên bệnh nhân LMB, Te-Hui Kuo cũng ghi nhận mối tương quan nghịch song không có ý nghĩa thống kê ( $r = -0,110$ ;  $p = 0,309$ ) [81]. Nhìn chung, hệ số tương quan trong các nghiên cứu đều thấp, chiều không thống nhất và đa số không đạt ý nghĩa thống kê. Sự khác biệt về quần thể, giai đoạn bệnh và bộ kit xét nghiệm, như De Maré đã chỉ ra, có thể góp phần vào sự không đồng nhất này.

Một điểm cần lưu ý là mối tương quan nghịch giữa canxi hiệu chỉnh và sclerostin trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có ý nghĩa ở nhóm BTM chung và có thể một phần do sự khác biệt giữa các giai đoạn bệnh, nên cần được diễn giải thận trọng. Mặt khác, canxi máu là một thông số được cơ thể điều hòa rất chặt chẽ với biên độ dao động hẹp, do đó ít nhạy trong việc phản ánh những biến đổi sâu của chuyển hóa xương so với các marker khác như PTH. Đây có thể là lý do khiến hệ số tương quan giữa CaHC và sclerostin trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức tương đối thấp, dù vẫn đạt ý nghĩa thống kê. Trong bối cảnh rối loạn khoáng và xương trong bệnh thận mạn, sclerostin có lẽ phản ánh trực tiếp hơn hoạt động tế bào xương, còn canxi máu chỉ là kết quả sau cùng của nhiều cơ chế điều hòa đan xen phức tạp. Ngoài ra, do thiết kế nghiên cứu cắt ngang, không thể xác định chiều hướng nhân quả của mối liên quan này. Kết quả cần được diễn giải thận trọng và có thể cần được xác nhận trong các nghiên cứu dọc với đánh giá đồng thời PTH, phospho, vitamin D, các dấu ấn chuyển hóa xương và chức năng thận.

#### **4.2.2.2. Phospho**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở nhóm bệnh nhân BTM chung, nồng độ sclerostin có xu hướng khác biệt theo tình trạng phospho máu: cao nhất ở nhóm giảm phospho máu, kế đến là nhóm tăng phospho máu, và thấp nhất ở nhóm phospho máu bình thường, sự khác biệt này đạt ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, khi phân tích tương quan, chúng tôi không ghi nhận mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ phospho và sclerostin ở bất kỳ nhóm BTM nào ( $p > 0,05$ ).

Về mặt lý thuyết, một số nghiên cứu đã gợi ý mối liên quan tiềm tàng giữa sclerostin và chuyển hóa phospho. Tác giả De Maré A và cộng sự, khi nghiên cứu trên bệnh nhân BTM cho rằng khi nồng độ sclerostin tăng có thể ức chế hoạt động của PHEX (Phosphate-regulating endopeptidase homolog X-linked), qua đó làm tăng hoạt động của FGF-23, một hormone giữ vai trò then chốt trong điều hòa phospho máu thông qua cơ chế tăng thải phospho qua thận [76]. Bên cạnh đó, một số dữ liệu thực nghiệm cũng cho thấy sclerostin có thể tác động đến các hormone điều hòa phospho như FGF-23 bằng cách kích thích biểu hiện FGF-23 tại tế bào xương [132]. Tuy nhiên, trong bối cảnh BTM, tình trạng chu chuyển xương rất không đồng nhất giữa các bệnh nhân, điều này có thể làm thay đổi đáng kể các tương tác sinh học nói trên. Cho đến nay, cơ chế chính xác của mối liên quan giữa sclerostin và hệ thống điều hòa phospho vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Cụ thể, vẫn chưa rõ liệu sclerostin có vai trò trực tiếp trong điều hòa các quá trình như tái hấp thu phospho ở thận, vận chuyển phospho vào xương hay thải phospho ra ngoài cơ thể, hay chỉ đơn thuần là một chỉ dấu phản ánh thụ động những biến động của nồng độ phospho.

Các nghiên cứu trước đây về mối liên quan giữa phospho và sclerostin ở bệnh nhân BTM cho kết quả không đồng nhất, phần nào phản ánh tính phức tạp của mối quan hệ này trong thực hành lâm sàng. Ở nhóm bệnh nhân BTM chưa lọc máu, một số nghiên cứu ghi nhận mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa phospho và sclerostin, tuy nhiên các kết quả này không nhất quán giữa các nghiên cứu, thậm chí trong cùng một nghiên cứu, mối liên quan này có thể thay đổi theo giai đoạn bệnh và không còn ý nghĩa khi đưa vào phân tích hồi quy đa biến. Ở nhóm bệnh nhân lọc máu, sự không đồng nhất này càng rõ nét hơn, khi có nghiên cứu ghi nhận tương quan thuận có ý nghĩa, trong khi các nghiên cứu khác lại cho thấy tương quan nghịch hoặc không đạt ý nghĩa thống kê.

Trên bệnh nhân BTM chưa lọc máu, nghiên cứu của Solenne Pelletier và cộng sự ghi nhận mối tương quan thuận giữa nồng độ phospho và sclerostin ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,016$ ) [6]. Tương tự, nghiên cứu của Mehmet Kanbay và cộng sự trên 173 bệnh nhân BTM từ giai đoạn 3 đến giai đoạn 5 chưa lọc máu ghi nhận mối tương quan thuận có

ý nghĩa thống kê với phospho máu ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ) [75]. Ngược lại, Se Hwa Kim và cộng sự ghi nhận phospho máu tương quan nghịch với sclerostin ở nhóm BTM giai đoạn 1-2 nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $r = -0,049$ ;  $p = 0,679$ ), trong khi lại tương quan thuận có ý nghĩa thống kê ở nhóm BTM giai đoạn 3-5 và nhóm BTM chung ( $r = 0,391$ ;  $p < 0,001$  và  $r = 0,452$ ;  $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, mối liên quan này không còn ý nghĩa khi đưa vào phân tích hồi quy đa biến (BTM giai đoạn 1-2:  $\beta = 0,128$ ;  $p = 0,474$ ; BTM giai đoạn 3-5:  $\beta = 0,066$ ;  $p = 0,517$ ) [107]. Trong khi đó, tác giả Annelies De Maré và cộng sự ghi nhận sclerostin có tương quan thuận với phospho máu khi định lượng bằng 3 loại kit TecoMedical, DiaSorin và R&D, nhưng lại tương quan nghịch khi dùng kit BioMedica; tuy nhiên tất cả các mối liên quan này đều không đạt ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). [76].

Ở bệnh nhân lọc máu, kết quả các nghiên cứu về mối liên quan giữa sclerostin và phospho máu còn chưa thống nhất. Nghiên cứu của Emad Abdallah và cộng sự trên bệnh nhân LMCK ghi nhận sclerostin có tương quan thuận, có ý nghĩa thống kê với phospho máu ( $r = 0,5829$ ;  $p = 0,0001$ ) [89]. Trong khi đó, Jing Wun Lu và cộng sự cũng trên đối tượng này lại ghi nhận mối tương quan nghịch giữa nồng độ sclerostin huyết thanh và phospho máu, tuy nhiên không đạt ý nghĩa thống kê ( $r = -0,219$ ;  $p = 0,059$ ) [95]. Tương tự, ở bệnh nhân LMB, nghiên cứu của Te-Hui Kuo cho thấy sclerostin có tương quan nghịch với phospho máu nhưng cũng không có ý nghĩa thống kê ( $r = -0,017$ ;  $p = 0,876$ ) [81].

Sự không hiện diện của mối liên quan trực tiếp giữa phospho và sclerostin trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được giải thích bởi một số giả thuyết như sau:

Thứ nhất, ảnh hưởng của phospho lên sclerostin có thể mang tính gián tiếp thông qua các yếu tố trung gian như FGF-23 và PTH; trong đó, PTH được cho là yếu tố điều hòa trực tiếp biểu hiện gen *SOST* tại tế bào xương, hơn là phospho [66].

Thứ hai, tác động của phospho có thể phụ thuộc vào mức độ và thời gian rối loạn phospho máu. Một số nghiên cứu cho thấy sự tăng biểu hiện sclerostin xảy ra từ giai đoạn sớm của BTM, trong khi biến đổi phospho ở giai đoạn này còn chưa rõ rệt [133]. Đồng thời, việc phân tích trên nhiều phân nhóm BTM với đặc điểm chuyển hóa xương khác nhau trong nghiên cứu của chúng tôi có thể làm suy giảm hoặc che lấp mối liên quan tiềm tàng [133].

Thứ ba, trong điều kiện lâm sàng thực tế, nồng độ phospho máu ở bệnh nhân BTM, đặc biệt là nhóm lọc máu, thường được can thiệp tích cực thông qua hạn chế phospho trong chế độ ăn, sử dụng chất kết dính phospho và quá trình lọc máu. Các can thiệp này có thể làm thay đổi mối quan hệ tự nhiên giữa phospho và các chỉ số chuyển hóa xương, bao gồm sclerostin. Hơn nữa, nồng độ phospho huyết thanh chỉ phản ánh một phần rất nhỏ (khoảng 1%) tổng lượng phospho trong cơ thể, trong khi phần lớn phospho tồn tại trong xương (khoảng 85%) và nội bào (khoảng 14%) [134]. Do đó, phospho máu có thể không phản ánh chính xác tình trạng cân bằng phospho tổng thể của cơ thể và tác động thực sự của nó lên tế bào xương. Cuối cùng, cần xem xét đến hạn chế về phương pháp xét nghiệm phospho. Nồng độ phospho máu có tính biến động cao, thay đổi theo bữa ăn, thời gian trong ngày và chu kỳ lọc máu ở bệnh nhân lọc máu. Việc đo phospho tại một thời điểm duy nhất có thể không phản ánh chính xác tình trạng phospho trung bình của bệnh nhân.

Từ những kết quả trên, nghiên cứu của chúng tôi nhấn mạnh rằng việc đánh giá CKD-MBD cần tiếp cận theo hướng toàn diện, xem xét đồng thời các thành phần trong trục phospho - FGF-23 - PTH - sclerostin, thay vì chỉ dựa vào nồng độ phospho máu đơn thuần.

#### **4.2.2.3. Tích CaxP**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin huyết thanh giữa nhóm có tích số CaxP bình thường và nhóm tăng ở bệnh nhân BTM. Đồng thời, chúng tôi cũng không ghi nhận mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa tích số CaxP và sclerostin ở bất kỳ phân nhóm BTM nào ( $p > 0,05$ ).

Hiện nay, số lượng nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa sclerostin và tích số CaxP còn khá hạn chế. Nghiên cứu của Y-Q Ji và cộng sự khảo sát trên 110 bệnh nhân BTM giai đoạn 3-4 chưa lọc máu, là một trong số ít công trình đề cập đến vấn đề này. Kết quả cho thấy nồng độ sclerostin huyết thanh tương quan thuận với tích số CaxP ( $r = 0,275$ ;  $p < 0,001$ ), gợi ý rằng khi tích số CaxP tăng, một yếu tố nguy cơ của vôi hóa mạch máu, sclerostin cũng có xu hướng tăng theo. Nghiên cứu này còn ghi nhận bệnh nhân ở giai đoạn BTM tiến triển (giai đoạn 4-5) có nồng độ sclerostin và tích số CaxP cao hơn so với các giai đoạn sớm, và đáng chú ý là sự gia tăng sclerostin xuất hiện sớm hơn so với những biến đổi của phospho và tích số CaxP [135].

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, không ghi nhận mối liên quan giữa tích số CaxP và nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân BTM. Kết quả này phù hợp với xu hướng hiện nay trong đánh giá và quản lý CKD-MBD, khi vai trò của tích số CaxP đang dần được nhìn nhận lại và không còn được nhấn mạnh như trước đây. Bên cạnh đó, sự hạn chế về số lượng bằng chứng trong y văn liên quan đến mối liên hệ này cũng góp phần lý giải cho kết quả mà chúng tôi ghi nhận được.

#### **4.2.2.4. PTH**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo tình trạng PTH ở hai nhóm bệnh nhân lọc máu (G5HD và G5PD), cũng như ở nhóm BTM chung ( $p < 0,05$ ). Phân tích tương quan cho thấy mối liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa sclerostin và PTH ở nhóm BTM chung ( $r = -0,219$ ;  $p = 0,004$ ), nhóm G5HD ( $r = -0,444$ ;  $p = 0,001$ ) và nhóm G5PD ( $r = -0,341$ ;  $p = 0,036$ ). Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến cũng xác định PTH là yếu tố liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin huyết thanh, ở cả nhóm BTM chung ( $\beta = -0,181$ ;  $p = 0,017$ ), nhóm G5HD ( $\beta = -0,446$ ;  $p = 0,001$ ) và nhóm G5PD ( $\beta = -0,358$ ;  $p = 0,027$ ).

Các nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan giữa sclerostin và PTH cho thấy kết quả không đồng nhất. Ở bệnh nhân BTM chưa lọc máu, Pelletier và cộng sự không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sclerostin và PTH [6]. Ngược lại, Mehmet Kanbay và cộng sự, khảo sát trên bệnh nhân BTM giai đoạn 3-5 chưa lọc máu, ghi nhận mối tương quan thuận có ý nghĩa giữa sclerostin và iPTH ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,001$ ), tuy nhiên mối liên quan này không còn ý nghĩa sau khi hiệu chỉnh đa biến. Các tác giả cho rằng hiện tượng này có thể liên quan đến nồng độ iPTH tương đối thấp trong quần thể nghiên cứu, sự khác biệt về đặc điểm dân số và phương pháp định lượng sclerostin, cũng như khả năng tồn tại các cơ chế điều hòa sclerostin độc lập với PTH [75]. Mặt khác, Se Hwa Kim và cộng sự ghi nhận PTH có tương quan nghịch nhưng không có ý nghĩa thống kê với sclerostin ở nhóm BTM giai đoạn 1-2 ( $r = -0,265$ ;  $p = 0,136$ ), trong khi ở nhóm giai đoạn 3-5 và toàn bộ quần thể BTM lại ghi nhận mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê (lần lượt  $r = 0,383$ ;  $p < 0,001$  và  $r = 0,485$ ;  $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, khi đưa vào phân tích hồi quy đa biến, PTH không còn là yếu tố dự báo độc lập đối với nồng độ sclerostin [107]. Tương tự, Romejko và cộng sự ghi nhận mối

tương quan thuận có ý nghĩa giữa sclerostin và PTH ở toàn bộ quần thể BTM chưa lọc máu ( $r = 0,245$ ;  $p = 0,014$ ) và nhóm BTM giai đoạn 3a ( $r = 0,328$ ;  $p = 0,047$ ), nhưng không quan sát thấy mối liên quan này ở các giai đoạn muộn hơn (BTM giai đoạn 3b và 4-5) [120].

Trái lại, ở bệnh nhân lọc máu, phần lớn các nghiên cứu đều ghi nhận mối liên quan nghịch giữa PTH và sclerostin, phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Cejka và cộng sự ghi nhận mối tương quan nghịch có ý nghĩa trên 60 bệnh nhân LMCK [5]. Trong một nghiên cứu khác của Cejka trên bệnh nhân LMCK, sclerostin tương quan nghịch với PTH ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ), khi phân tích đa biến với PTH, canxi,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  và giới tính là các biến độc lập, sclerostin là biến phụ thuộc, kết quả ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê với PTH ( $\beta = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ) [112]. Tác giả Abdallah và cộng sự cũng ghi nhận tương quan nghịch có ý nghĩa ( $r = -0,362$ ;  $p = 0,0021$ ) trên 70 bệnh nhân LMCK [89]. Delanaye và cộng sự báo cáo kết quả tương tự trên 164 bệnh nhân LMCK ( $r = -0,295$ ;  $p = 0,0001$ ) [79]. Tuy nhiên, không phải tất cả các nghiên cứu đều đồng nhất, khi Jing-Wun Lu và cộng sự chỉ ghi nhận xu hướng tương quan nghịch nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $r = -0,0004$ ;  $p = 0,997$ ) [95]. Ở bệnh nhân lọc màng bụng, Te Hui Kuo và cộng sự cũng ghi nhận mối tương quan nghịch có ý nghĩa giữa hai yếu tố này ( $r = -0,357$ ;  $p < 0,001$ ) [81].

Trong CKD-MBD, cân bằng PTH và sclerostin đóng vai trò quan trọng trong việc xác định tình trạng chuyển hoá xương. Tình trạng chu chuyển xương cao (high-turnover), thường do cường cận giáp thứ phát, có liên quan đến nồng độ PTH cao và nồng độ sclerostin tương đối thấp, tạo điều kiện cho sự tái tạo xương tăng. Ngược lại, trong bệnh xương bất sản (adynamic bone), nồng độ PTH bị ức chế và sclerostin tăng cao, góp phần làm giảm hoạt động của tế bào tạo xương (osteoblast) và chuyển hoá xương thấp. Nồng độ sclerostin tăng cao ở bệnh nhân BTM cũng có thể góp phần gây ra tình trạng kháng PTH của xương, làm suy yếu thêm quá trình hình thành xương ở tình trạng chuyển hoá xương thấp (low-turnover) [5]. Ngoài ra, PTH ảnh hưởng đến quá trình chuyển hoá canxi-phospho, thông qua đó gián tiếp điều chỉnh biểu hiện sclerostin và phản ứng xương [29]. Nhìn chung, sự tương tác giữa PTH và sclerostin là trọng tâm của sinh bệnh học CKD-MBD, ảnh hưởng đến cả xương và tim mạch [29]. Hiểu rõ mối quan hệ này giúp điều chỉnh phương pháp điều trị nhằm bảo tồn chức năng xương và giảm thiểu biến chứng mạch máu. Kết quả nghiên cứu của chúng

tôi cho thấy những điểm đặc biệt đáng chú ý về mối liên quan giữa sclerostin và PTH ở các phân nhóm BTM khác nhau. Điểm nổi bật nhất là mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa sclerostin và PTH chỉ được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân lọc máu G5HD và G5PD trong khi không tìm thấy mối liên quan này ở nhóm BTM giai đoạn 3-4 và giai đoạn 5 chưa lọc máu. Sự khác biệt này gợi ý rằng mối quan hệ giữa PTH và sclerostin có thể thay đổi theo giai đoạn tiến triển của BTM và phương thức điều trị.

Việc chỉ ghi nhận mối tương quan nghịch có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân lọc máu có thể được lý giải bởi một số cơ chế sinh bệnh học:

Thứ nhất, ở các giai đoạn BTM 3-4 và thậm chí giai đoạn 5 chưa lọc máu, chức năng thận còn lại cùng với các cơ chế bù trừ vẫn có thể duy trì một phần cân bằng nội môi, khiến mối liên quan giữa PTH và sclerostin có thể bị che lấp bởi nhiều yếu tố khác. Ngược lại, ở bệnh nhân lọc máu, khi chức năng thận đã suy giảm hoàn toàn và các rối loạn chuyển hóa xương - khoáng đã biểu hiện đầy đủ, mối quan hệ giữa PTH và sclerostin trở nên rõ ràng và nhất quán hơn.

Thứ hai, bệnh nhân lọc máu trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ PTH cao hơn rõ rệt so với nhóm BTM chưa lọc máu, đồng thời khoảng biến thiên của PTH cũng rộng hơn. Điều này tạo điều kiện thuận lợi hơn để phát hiện mối tương quan giữa PTH và sclerostin. Kết quả này phù hợp với giả thuyết của Kanbay và cộng sự, cho rằng nồng độ iPTH tương đối thấp trong quần thể nghiên cứu có thể là một trong những nguyên nhân khiến mối tương quan giữa hai yếu tố này không được ghi nhận [75].

Thứ ba, bản thân quá trình lọc máu cùng với các biến đổi sinh lý đi kèm có thể làm thay đổi tương tác giữa PTH và sclerostin. Các yếu tố như loại bỏ các chất độc urê, thay đổi cân bằng acid-base, biến động nồng độ canxi và phospho trước và sau lọc máu, cũng như việc sử dụng các thuốc điều chỉnh chuyển hóa khoáng (chất kết dính phospho, vitamin D, calcimimetics) đều có thể ảnh hưởng đến trục PTH - sclerostin.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu của chúng tôi góp phần làm sáng tỏ tính chất phức tạp và không đồng nhất của mối liên quan giữa sclerostin và PTH ở bệnh nhân BTM, đồng thời nhấn mạnh vai trò trung tâm của trục PTH - sclerostin - Wnt trong sinh lý bệnh học rối loạn xương - thận. Mối quan hệ giữa PTH và sclerostin không mang tính

tuyến tính và không nhất quán xuyên suốt các giai đoạn BTM, mà chỉ trở nên rõ ràng ở bệnh nhân giai đoạn cuối đang lọc máu. Trong bối cảnh này, việc theo dõi đồng thời cả PTH và sclerostin có thể cung cấp thêm thông tin giá trị về tình trạng chuyển hóa xương. Do đó, chiến lược điều trị CKD-MBD không nên chỉ tập trung vào kiểm soát PTH đơn thuần, mà cần tiếp cận toàn diện hơn, bao gồm các yếu tố điều hòa khác liên quan đến chuyển hóa xương và sclerostin.

#### **4.2.2.5. Vitamin D 25(OH)D**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin huyết thanh giữa các nhóm bệnh nhân BTM phân theo tình trạng 25(OH)D ( $\leq 30$  ng/mL so với  $> 30$  ng/mL) ( $p > 0,05$ ). Đồng thời, các phân tích tương quan và hồi quy tuyến tính cũng không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sclerostin và 25(OH)D ( $p > 0,05$ ).

Mối liên quan giữa vitamin D và sclerostin ở bệnh nhân BTM hiện vẫn còn nhiều tranh cãi do các kết quả nghiên cứu chưa thống nhất. Kết quả của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu can thiệp, trong đó việc bổ sung vitamin D không làm thay đổi đáng kể nồng độ sclerostin huyết thanh. Nghiên cứu của Kaur và cộng sự trên 120 bệnh nhân BTM giai đoạn 3-4 chưa lọc máu, có nồng độ vitamin D  $\leq 20$  ng/mL, được bổ sung cholecalciferol liều cao (2 liều 300.000 IU) cho thấy sau 16 tuần điều trị không ghi nhận sự thay đổi có ý nghĩa về nồng độ sclerostin (mức thay đổi trung bình 1,10 pg/mL; KTC 95%: -27,34 đến 29,34 pg/mL;  $p = 0,25$ ). Đáng chú ý, sự thay đổi nồng độ sclerostin sau can thiệp cũng không tương quan với sự thay đổi của 25(OH)D ( $r = 0,06$ ;  $p = 0,54$ ) [136]. Ngược lại, nghiên cứu của Torino và cộng sự trên 88 bệnh nhân BTM giai đoạn 3-4 cho thấy điều trị bằng paricalcitol, một chất đồng vận thụ thể vitamin D (VDRA) - làm tăng nhẹ nồng độ sclerostin huyết thanh (trung bình +15,7 pg/mL; KTC 95%: -3,0 đến +34,3;  $p = 0,03$ ). Tuy nhiên, khi hiệu chỉnh theo PTH trong phân tích thống kê, mối liên quan này không còn ý nghĩa. Kết quả này gợi ý rằng sự gia tăng sclerostin quan sát được có thể là cơ chế đáp ứng bù trừ, đối kháng với tác dụng ức chế PTH của paricalcitol [137].

Tuy nhiên, một số nghiên cứu quan sát lại ghi nhận mối tương quan thuận giữa sclerostin và 25(OH)D. Nghiên cứu của Barbara Pietrzyk và cộng sự trên bệnh nhân LMCK cho thấy sclerostin huyết thanh có tương quan thuận với 25(OH)D có ý nghĩa thống kê ( $r = 0,204$ ;  $p < 0,001$ ) [138]. Tương tự, nghiên cứu của Lida Tartaglione và cộng sự tại Ý trên bệnh nhân ghép thận cho thấy sclerostin tương quan thuận với 25(OH)D ( $r = 0,214$ ;  $p = 0,025$ ), đồng thời trong phân tích hồi quy đa biến, 25(OH)D là yếu tố dự báo dương tính độc lập của nồng độ sclerostin [139].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở bệnh nhân BTM, nồng độ 25(OH)D có thể không phải là yếu tố quyết định chính đối với nồng độ sclerostin huyết thanh. Phát hiện này mang ý nghĩa lâm sàng quan trọng, cho thấy việc bổ sung vitamin D tự nhiên (cholecalciferol) nhằm điều chỉnh tình trạng thiếu hụt vitamin D ở bệnh nhân BTM có thể không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ sclerostin, và do đó không tác động trực tiếp lên chuyển hóa xương thông qua con đường sclerostin. Tuy nhiên, điều này không làm giảm vai trò thiết yếu của vitamin D trong quản lý bệnh nhân BTM, bởi vitamin D còn tham gia vào nhiều quá trình sinh lý quan trọng khác ngoài điều hòa sclerostin. Trong tương lai, cần có thêm các nghiên cứu can thiệp với cỡ mẫu lớn hơn, thiết kế đồng nhất về phương pháp định lượng sclerostin và 25(OH)D, cũng như thời gian theo dõi đủ dài, nhằm làm sáng tỏ hơn mối liên quan giữa vitamin D và sclerostin ở các giai đoạn khác nhau của BTM. Đồng thời, cần đánh giá rõ hơn ý nghĩa lâm sàng của mối quan hệ này đối với các kết cục quan trọng như sức khỏe xương và biến cố tim mạch.

#### **4.2.2.6. *Phosphatase kiềm toàn phần t-ALP***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ t-ALP có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với sclerostin huyết thanh ở nhóm BTM chung ( $r = -0,207$ ;  $p = 0,006$ ). Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến cũng xác định t-ALP là yếu tố liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin, ở cả nhóm BTM chung ( $\beta = -0,216$ ;  $p = 0,004$ ) và nhóm G5PD ( $\beta = -0,336$ ;  $p = 0,039$ ). Sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, giới và số rối loạn khoáng xương đồng thời (BTM chung), hoặc theo tuổi, giới, thời gian lọc máu và số rối loạn khoáng xương đồng thời (G5PD), t-ALP vẫn là yếu tố liên quan nghịch độc lập có ý nghĩa thống kê với sclerostin ở nhóm

BTM chung ( $\beta = -0,001$ ;  $p = 0,003$ ) và nhóm G5PD ( $\beta = -0,001$ ;  $p = 0,031$ ). Ở các nhóm G3-4, G5ND và G5HD, t-ALP không có mối liên quan có ý nghĩa trong mô hình đa biến ( $p$  lần lượt là 0,790; 0,194 và 0,678).

Các nghiên cứu trước đây thường ghi nhận mối liên quan nghịch giữa ALP và sclerostin. Cụ thể, Barbara Pietrzyk và cộng sự, nghiên cứu trên bệnh nhân LMCK, ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với ALP huyết thanh ( $r = -0,203$ ;  $p < 0,001$ ) [138]. Tương tự, Yosuke Nakagawa và cộng sự, nghiên cứu trên bệnh nhân LMCK, ghi nhận nồng độ sclerostin cao hơn có liên quan với nồng độ b-ALP thấp hơn; tuy nhiên, trong cùng nghiên cứu này, mối liên quan giữa sclerostin và các chỉ số chuyển hóa xương giảm đáng kể sau khi hiệu chỉnh theo PTH, và phân tích trung gian cho thấy ảnh hưởng của PTH lên các chỉ số chuyển hóa xương chủ yếu là tác động trực tiếp, hơn là thông qua vai trò trung gian của sclerostin [140]. Về cơ chế, mối liên quan nghịch giữa sclerostin và ALP phù hợp với vai trò của sclerostin là chất ức chế tạo xương. ALP, đặc biệt là b-ALP, là dấu ấn của hoạt động tế bào tạo xương. Khi sclerostin tăng, con đường Wnt/ $\beta$ -catenin bị ức chế, làm giảm biệt hóa và hoạt động của osteoblast, từ đó có thể làm giảm ALP. Kết quả của chúng tôi, với t-ALP độc lập với tuổi, giới và số rối loạn khoáng xương, ủng hộ hướng diễn giải này.

Khi diễn giải kết quả này, chúng tôi lưu ý một số điểm sau: Thứ nhất, t-ALP được tính theo đơn vị U/L nên hệ số  $\beta$  có giá trị tuyệt đối nhỏ, ý nghĩa lâm sàng sẽ dễ nhận thấy hơn khi xét theo mức thay đổi lớn hơn. Thứ hai, t-ALP, khác với b-ALP, còn phản ánh một phần nguồn gốc ngoài xương (gan, đường mật), nên tính đặc hiệu như một dấu ấn hình thành xương chưa cao. Điều này có thể góp phần giải thích vì sao mối liên quan được ghi nhận rõ ở nhóm BTM chung và nhóm G5PD, trong khi chưa thấy ở các nhóm còn lại. Thứ ba, PTH chưa được đưa vào mô hình đa biến của chúng tôi, trong khi PTH có tương quan nghịch với sclerostin (ở nhóm BTM chung, G5HD và G5PD) và có thể liên quan đến t-ALP. Vì vậy, vai trò của PTH trong mối liên quan này cần được làm rõ thêm, đặc biệt khi nghiên cứu của Nakagawa cho thấy mối liên quan giữa sclerostin và các chỉ số chuyển hóa xương giảm đi sau khi hiệu chỉnh theo PTH [140]. Biến số rối loạn khoáng xương đồng thời trong mô hình có bao gồm bất thường PTH nên mới hiệu chỉnh được một phần yếu tố này. Thứ tư, ở nhóm G5PD, hệ số tương quan chưa đạt ý nghĩa thống kê ( $r = -0,246$ ;  $p = 0,136$ ) trong khi mô hình hồi quy cho kết quả có ý

nghĩa; với cỡ mẫu của nhóm ( $n = 38$ ), chúng tôi cho rằng kết quả này mang tính gợi ý và rất đáng được kiểm chứng trong các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn.

Từ góc độ lâm sàng, các kết quả này gợi ý:

Thứ nhất, sclerostin có mối liên quan nghịch độc lập với t-ALP ở bệnh nhân BTM chung và ở nhóm LMB, phù hợp với vai trò ức chế tạo xương của sclerostin. Điều này gợi ý sclerostin có thể cung cấp thông tin bổ sung về hoạt động tạo xương trong CKD-MBD bên cạnh các chỉ số thường quy, tuy chưa đủ cơ sở để khẳng định giá trị của sclerostin trong phân loại thể bệnh xương khi chưa có sinh thiết xương hay b-ALP.

Thứ hai, mối liên quan này không ghi nhận ở các nhóm G3-4, G5ND và G5HD, và chưa được hiệu chỉnh theo PTH. Do đó, sclerostin không nên được diễn giải đơn độc mà cần xem xét cùng PTH, b-ALP và các thông số chuyển hóa khoáng khác theo khuyến cáo KDIGO. Cần có nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn, có hiệu chỉnh PTH và sử dụng b-ALP, để làm rõ mối liên quan theo từng giai đoạn và phương thức điều trị.

#### **4.2.2.7. Số rối loạn khoáng xương đồng thời**

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ sclerostin huyết thanh khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm được phân tầng theo số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời. Trong nhóm BTM chung, nồng độ sclerostin tăng dần theo số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời, đạt cao nhất ở phân nhóm có 4 rối loạn, với trung vị là 1552,90 (794,84–2253,65) pg/mL ( $p = 0,009$ ). Xu hướng tương tự cũng được ghi nhận ở nhóm G5ND ( $p = 0,043$ ), với nồng độ sclerostin cao nhất ở phân nhóm có 4 rối loạn khoáng xương đồng thời, trung vị là 2252,50 (1946,00–2532,10) pg/mL.

Đáng chú ý, phân tích hồi quy tuyến tính cho thấy số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời có mối liên quan thuận chiều, có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin huyết thanh ở cả mô hình đơn biến và đa biến tại nhóm BTM chung ( $\beta = 0,249$ ;  $p < 0,001$ ) và nhóm G5ND ( $\beta = 0,254$ ;  $p = 0,020$ ). Ở nhóm G3-4, mối liên quan này chỉ đạt ý nghĩa ở mô hình đa biến và ở ngưỡng biên ( $\beta = 0,431$ ;  $p = 0,051$ ).

Một điểm nổi bật của nghiên cứu là mức độ khác biệt rõ rệt về nồng độ sclerostin giữa các mức độ tích lũy rối loạn khoáng xương đồng thời. Cụ thể, ở nhóm BTM chung, nồng độ sclerostin ở nhóm có 4 rối loạn cao gấp khoảng 3 lần

so với nhóm chỉ có 1 rối loạn (1552,90 so với 492,13 pg/mL), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,009$ ). Phát hiện này củng cố giả thuyết rằng sclerostin không chỉ phản ánh một bất thường đơn lẻ, mà có thể là chỉ điểm tích hợp của gánh nặng rối loạn khoáng xương trong BTM.

Đây là một trong những phát hiện quan trọng nhất của nghiên cứu, kết quả gợi ý rằng nồng độ sclerostin huyết thanh không chỉ phản ánh một khía cạnh đơn lẻ của rối loạn khoáng xương mà có khả năng tích hợp và phản ánh gánh nặng tổng thể của CKD-MBD. Khác với các biomarker truyền thống như PTH, phospho, canxi hay 25(OH)D, mỗi chỉ số chỉ phản ánh một rối loạn riêng lẻ trong bức tranh phức tạp của CKD-MBD, sclerostin dường như gia tăng một cách có hệ thống theo sự tích lũy của các rối loạn khoáng xương, cho thấy tiềm năng được sử dụng như một "biomarker tổng hợp" trong đánh giá và theo dõi CKD-MBD. Điều này có ý nghĩa thực tiễn đáng kể, bởi thay vì phải theo dõi riêng lẻ nhiều chỉ số sinh hóa, sclerostin có thể cung cấp một cái nhìn tổng quan hơn về mức độ rối loạn khoáng xương, từ đó hỗ trợ bác sĩ lâm sàng trong phân tầng nguy cơ và đưa ra quyết định điều trị phù hợp.

Đặc biệt, mối liên quan rõ ràng nhất được ghi nhận ở nhóm G5ND, nhóm bệnh nhân BTMGĐC chưa được điều trị thay thế thận. Ở nhóm này, nồng độ sclerostin tăng dần theo số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời và đạt giá trị cao nhất ở nhóm có nhiều rối loạn nhất, phản ánh trạng thái tích lũy bất lợi của hội chứng CKD-MBD khi chưa có can thiệp lọc máu. Kết quả này gợi ý rằng trong bối cảnh suy giảm chức năng thận nặng, sự gia tăng sclerostin có thể là hậu quả của hai cơ chế phối hợp: tăng sản xuất do các kích thích bất lợi từ môi trường chuyển hóa xương bị rối loạn, đồng thời giảm thanh thải qua thận. Sự kết hợp này dẫn đến nồng độ sclerostin huyết thanh cao hơn so với các giai đoạn bệnh khác hoặc nhóm đã được lọc máu.

Phần lớn các nghiên cứu trước đây chủ yếu khảo sát mối liên quan giữa sclerostin với từng thành phần riêng lẻ của CKD-MBD như PTH, phospho, canxi, vitamin D hoặc mật độ xương. Tuy nhiên, CKD-MBD là một hội chứng phức tạp, trong đó các rối loạn thường đồng thời tồn tại và tương tác lẫn nhau. Cho đến nay, các nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa sclerostin với mức độ tích lũy các rối loạn khoáng xương dưới dạng một biến tổng hợp còn hạn chế. Trong bối cảnh đó, kết quả của chúng tôi cho thấy nồng

độ sclerostin tăng theo số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời, gợi ý rằng sclerostin có thể phản ánh gánh nặng tổng thể của CKD-MBD thay vì chỉ phản ánh từng thành phần riêng lẻ.

Từ góc độ bệnh sinh, sự gia tăng sclerostin theo số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời có thể phản ánh một vòng xoắn bệnh lý: các rối loạn về phospho, canxi, PTH và 25(OH)D kích thích tế bào xương (osteocyte) tăng sản xuất sclerostin, trong khi suy giảm chức năng thận đồng thời làm giảm thanh thải sclerostin, dẫn đến tích lũy nồng độ cao trong huyết thanh. Sclerostin tăng cao tiếp tục ức chế con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin, từ đó ức chế quá trình tạo xương, làm xấu đi tình trạng chuyển hóa xương và tạo điều kiện thuận lợi cho vôi hóa mạch máu, qua đó làm trầm trọng thêm các rối loạn khoáng xương hiện có. Việc phá vỡ vòng xoắn này, đặc biệt thông qua các liệu pháp nhắm đích sclerostin, có thể là một hướng điều trị đáng được quan tâm trong quản lý CKD-MBD.

Những phát hiện này có ý nghĩa lâm sàng quan trọng trong việc phân tầng nguy cơ và quản lý bệnh nhân BTM. Bệnh nhân có số rối loạn khoáng xương càng nhiều cần được xét nghiệm sclerostin huyết thanh và theo dõi chặt chẽ hơn, bởi nồng độ sclerostin cao đã được chứng minh có liên quan đến nguy cơ vôi hóa mạch máu, biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân BTM [141]. Tổng hợp các kết quả trên, có thể thấy sclerostin không chỉ phản ánh tình trạng rối loạn chuyển hóa xương đơn thuần mà còn là một chỉ điểm tích hợp của gánh nặng CKD-MBD, đặc biệt rõ ở bệnh nhân giai đoạn cuối chưa lọc máu, qua đó nhấn mạnh tiềm năng ứng dụng của sclerostin trong phân tầng nguy cơ và định hướng quản lý lâm sàng.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế cần được xem xét khi diễn giải kết quả. Trước hết, với thiết kế cắt ngang, nghiên cứu không cho phép xác định mối quan hệ nhân quả giữa nồng độ sclerostin và số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời, mà chỉ phản ánh mối liên quan tại một thời điểm. Do đó, chưa thể khẳng định liệu sự gia tăng sclerostin là nguyên nhân góp phần làm nặng thêm CKD-MBD hay chỉ là hậu quả của các rối loạn chuyển hóa khoáng xương trong bối cảnh suy giảm chức năng thận. Trong tương lai, cần thực hiện các nghiên cứu dọc với thiết kế theo dõi tiến cứu (prospective cohort) nhằm làm sáng tỏ mối quan hệ nhân quả giữa sclerostin, số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời và sự tiến triển của CKD-MBD,

cũng như các biến cố tim mạch và tử vong. Bên cạnh đó, các nghiên cứu can thiệp, đặc biệt là các thử nghiệm lâm sàng đánh giá các liệu pháp nhắm trúng đích sclerostin, sẽ giúp xác định liệu việc điều chỉnh nồng độ sclerostin có thể làm giảm gánh nặng tích lũy của các rối loạn khoáng xương và cải thiện tiên lượng ở bệnh nhân BTM hay không. Ngoài ra, việc tích hợp sclerostin cùng với biến số “số rối loạn khoáng xương đồng thời” vào các mô hình dự báo nguy cơ, kết hợp với các chỉ dấu sinh học khác, là một hướng tiếp cận tiềm năng nhằm nâng cao giá trị phân tầng nguy cơ và ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

#### **4.2.2.8. Mật độ xương, tình trạng loãng xương và các chỉ số T-score, Z-score**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối liên quan phức tạp và không đồng nhất giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với MĐX, tình trạng loãng xương ở các giai đoạn BTM. Nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin theo tình trạng loãng xương tại vị trí CSTL. Tuy nhiên, tại xương đùi (CXĐ, TBXĐ), nồng độ sclerostin cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm loãng xương so với nhóm không loãng xương trong nhóm bệnh nhân LMCK G5HD ( $p < 0,05$ ). Ở các nhóm BTM chung, G3-4 và G5ND, nồng độ sclerostin thấp hơn ở bệnh nhân có Z-score  $\leq -2$  SD so với nhóm có Z-score  $> -2$  SD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Phân tích tương quan và hồi quy tuyến tính đơn biến cho thấy sclerostin có mối liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê với MĐX và T-score tại CXĐ và TBXĐ ở nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ). Đồng thời, ở nhóm bệnh nhân lọc máu (G5HD và G5PD gộp), phân tích hồi quy logistic đơn biến ghi nhận sclerostin huyết thanh có liên quan với loãng xương tại toàn bộ xương đùi (OR = 2,103; KTC 95%: 1,011-4,373;  $p = 0,047$ ).

Sự không đồng nhất trong mối liên quan giữa sclerostin và MĐX được ghi nhận cả trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trước đây, với các kết quả trái chiều về chiều hướng tương quan. Điều này cho thấy vai trò của sclerostin trong bệnh sinh rối loạn xương ở bệnh nhân BTM phụ thuộc nhiều vào bối cảnh bệnh lý cụ thể.

Cụ thể, trong nghiên cứu của Cejka và cộng sự trên bệnh nhân BTM LMCK, sclerostin huyết thanh có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với MĐX ở cả 3 vị trí đo, lần lượt là CXĐ ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,04$ ), CSTL ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,006$ ) và xương quay ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,004$ ) [112]. Tương tự, nghiên cứu cắt ngang trên 181 bệnh nhân

LMCK có thời gian lọc máu trung bình  $6,9 \pm 5,9$  năm của Eiji Ishimura và cộng sự tiến hành đo MĐX tại 2 vị trí 1/3 đầu xa xương quay và cực xa xương quay ghi nhận MĐX tại 2 vị trí này có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với sclerostin ( $r = 0,454$ ;  $p < 0,0001$  và  $r = 0,329$ ;  $p < 0,0001$ ). Khi phân tích hồi quy đa biến, nồng độ sclerostin huyết thanh có mối liên quan độc lập và có ý nghĩa thống kê với MĐX tại cả hai vùng của xương quay ( $\beta = 0,200$ ;  $p < 0,001$  và  $\beta = 0,218$ ;  $p < 0,05$ ), sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, thời gian lọc máu và các chỉ số chuyển hóa xương [114].

Ngược lại, cũng ở trên nhóm bệnh nhân LMCK, nghiên cứu của Emad Abdallah và cộng sự ghi nhận sclerostin có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với MĐX CXĐ ( $r = -0,469$ ;  $p = 0,0278$ ) [89]. Tương tự, nghiên cứu của Jing-Wun Lu và cộng sự ở bệnh nhân LMCK ghi nhận nồng độ sclerostin huyết thanh tương quan nghịch với MĐX cột sống có ý nghĩa thống kê ( $r = -0,679$ ;  $p < 0,001$ ). Nghiên cứu này khi phân tích hồi quy tuyến tính đa biến bao gồm các biến có ý nghĩa trong hồi quy tuyến tính đơn biến (giới tính, chiều cao, cân nặng, vòng eo, BMI, ALP, tỷ lệ giảm urê sau buổi lọc, Kt/V, và MĐX CSTL, T-score), cho thấy rằng MĐX tại vị trí CSTL có mối liên quan nghịch, độc lập và có ý nghĩa thống kê với nồng độ sclerostin huyết thanh ( $\beta = -0,687$ ;  $R^2 = 0,465$ ;  $p < 0,001$ ). Kết quả từ phân tích hồi quy tuyến tính đa biến trên bệnh nhân LMCK theo nghiên cứu này của Jing-Wun Lu và cộng sự, sau khi điều chỉnh các biến có ý nghĩa thống kê, cho thấy nồng độ sclerostin huyết thanh thấp ( $\beta = -0,546$ ;  $R^2$  hiệu chỉnh =  $0,454$ ;  $p < 0,001$ ), bệnh nhân nữ ( $\beta = -0,288$ ;  $R^2$  hiệu chỉnh =  $0,072$ ;  $p = 0,0018$ ) và tuổi cao ( $\beta = -0,216$ ;  $R^2$  hiệu chỉnh =  $0,041$ ;  $p = 0,007$ ) có mối liên quan độc lập và có ý nghĩa thống kê với MĐX CSTL. Từ đó, nghiên cứu này kết luận rằng ở bệnh nhân LMCK, tuổi cao và giới tính nữ liên quan đến MĐX thấp, còn sclerostin huyết thanh là yếu tố tương quan nghịch với MĐX [95].

Trên bệnh nhân LMB, nghiên cứu của Te-Hui Kuo và cộng sự cho thấy sclerostin có tương quan thuận với MĐX CSTL ( $r = 0,277$ ;  $p = 0,009$ ) và mối tương quan vẫn có ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh theo giới tính và tuổi ( $r = 0,271$ ;  $p = 0,011$ ). Phân tích hồi quy đơn biến cho thấy MĐX có liên quan thuận với nồng độ sclerostin trên trung vị ( $OR = 65,61$ ;  $p = 0,002$ ) và mối tương quan này vẫn được duy trì ngay cả sau khi hiệu chỉnh đa biến ( $OR = 121,5$ ;  $p = 0,007$ ) [81].

Về mặt sinh lý bệnh, sclerostin là một protein do tế bào xương tiết ra, có vai trò ức chế con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin và do đó ức chế quá trình tạo xương. Tuy nhiên, nồng độ sclerostin huyết thanh không chỉ phản ánh tác động ức chế tạo xương mà còn chịu ảnh hưởng bởi số lượng và hoạt động của tế bào xương, cũng như khả năng thanh thải qua thận. Vì vậy, mối liên quan giữa sclerostin và MĐX, các chỉ số đánh giá MĐX trong BTM không mang tính tuyến tính đơn giản. Sự khác biệt về mối quan hệ giữa sclerostin và MĐX giữa các giai đoạn BTM và giữa các vị trí đo MĐX trong nghiên cứu của chúng tôi có thể phản ánh sự phức tạp của CKD-MBD. Tại CSTL, MĐX được đo bằng DXA có thể bị ảnh hưởng bởi canxi hóa mạch máu chủ bụng và canxi hóa dây chằng, đặc biệt ở bệnh nhân BTM, dẫn đến đánh giá quá cao MĐX thực tế [17]. Do đó, việc chúng tôi không ghi nhận mối quan hệ có ý nghĩa giữa sclerostin và MĐX tại CSTL có thể do hạn chế của phương pháp đo lường hơn là phản ánh mối quan hệ sinh học thực sự. Ngoài ra, sự khác biệt theo giai đoạn bệnh có thể được giải thích bởi đặc điểm của rối loạn xương thận. Ở nhóm chưa lọc máu (G3-4, G5ND), chúng tôi ghi nhận sclerostin thấp hơn ở bệnh nhân có Z-score  $\leq -2$  SD tại CSTL. Một cách giải thích là sclerostin tuần hoàn phần nào phản ánh số lượng và hoạt động của tế bào xương; bệnh nhân có MĐX thấp có thể có ít tế bào xương hơn nên nồng độ sclerostin thấp hơn. Cần lưu ý rằng PTH ở nhóm G3-4 của chúng tôi chỉ ở mức gần bình thường (61,58 pg/mL), và PTH không có tương quan nghịch với sclerostin ở G3-4 và G5ND, nên chúng tôi chưa có cơ sở cho rằng cường cận giáp thứ phát là cơ chế chính trong các nhóm này. Ngược lại, ở bệnh nhân lọc máu (G5HD, G5PD), sự tích lũy sclerostin do giảm thanh thải qua thận cùng với tình trạng bệnh xương giảm chu chuyển có thể làm nổi bật mối liên quan nghịch giữa sclerostin và MĐX. Trong bối cảnh này, sclerostin cao có thể góp phần ức chế hoạt động tạo xương, tuy nhiên không thể khẳng định là nguyên nhân trực tiếp gây loãng xương do thiết kế nghiên cứu mang tính quan sát. Tiếp theo, sự khác biệt về loại hình bệnh lý xương thận (ROD) có thể ảnh hưởng đến mối quan hệ giữa sclerostin và MĐX. Theo phân loại TMV (Turnover, Mineralization, Volume), có 3 loại chính của ROD: bệnh xương tăng chu chuyển xương (high-turnover disease), bệnh xương giảm chuyển hóa (low-turnover disease/adynamic bone disease), và bệnh xương canxi hóa không hoàn toàn (hay bệnh nhuyễn xương - osteomalacia) [2]. Do nghiên cứu

của chúng tôi không thực hiện sinh thiết xương để phân loại ROD, chúng tôi không thể đánh giá được ảnh hưởng của loại hình ROD đến mối quan hệ giữa sclerostin và MDX. Cuối cùng, đặc điểm của quần thể nghiên cứu cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả. Các yếu tố như tuổi, giới tính, tình trạng mãn kinh ở phụ nữ, chỉ số khối cơ thể (BMI), mức độ hoạt động thể lực, và thời gian lọc máu đều có thể ảnh hưởng đến cả nồng độ sclerostin và MDX như các phần trên đã trình bày.

Một phát hiện đáng chú ý là mối liên quan giữa sclerostin và tình trạng loãng xương thay đổi theo giai đoạn bệnh và tiêu chí đánh giá. Sclerostin thấp gặp ở nhóm có Z-score  $\leq -2$  SD (G3-4, G5ND) tại CSTL, trong khi sclerostin cao hơn ở nhóm loãng xương theo T-score tại xương đùi ở G5HD. Sự khác biệt này có thể phản ánh các cơ chế bệnh sinh khác nhau của rối loạn xương trong CKD-MBD theo giai đoạn bệnh. Ở nhóm chưa lọc máu (G3-4 và G5ND), sclerostin thấp ở bệnh nhân có Z-score  $\leq -2$  SD tại CSTL có thể phản ánh số lượng và hoạt động tế bào xương giảm ở bệnh nhân có MDX thấp. Giả thuyết bệnh xương tăng chu chuyển do cường cận giáp thứ phát cũng có thể được cân nhắc, nhưng dữ liệu của chúng tôi chưa ủng hộ rõ: PTH ở nhóm G3-4 gần bình thường, và mối tương quan giữa PTH với sclerostin ở hai nhóm này không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, kết quả này chỉ ghi nhận ở CSTL, vị trí mà MDX có thể bị đánh giá quá cao do vôi hóa động mạch chủ và dây chằng như đã bàn ở trên, và số bệnh nhân có Z-score  $\leq -2$  SD ở từng nhóm còn ít. Vì vậy, chúng tôi xem đây là quan sát gợi ý, cần được kiểm chứng. Ngược lại, ở bệnh nhân giai đoạn cuối đã lọc máu (G5HD), đặc biệt là những trường hợp lọc máu kéo dài, tình trạng bệnh xương giảm chu chuyển hoặc bất sản có thể chiếm ưu thế. Trong bối cảnh này, nồng độ sclerostin huyết thanh tăng cao có thể liên quan đến giảm thanh thải qua thận, tích lũy độc chất urê, tình trạng viêm mạn tính, cũng như tác động của các biện pháp điều trị kiểm soát PTH. Sclerostin tăng cao có thể góp phần ức chế con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin, làm giảm hoạt động của tế bào tạo xương và quá trình tái tạo xương, từ đó liên quan đến tình trạng giảm mật độ xương. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng mối liên quan này mang tính quan sát và không chứng minh quan hệ nhân quả.

Sự khác biệt trong cách phân loại loãng xương bằng Z-score và T-score cũng góp phần giải thích kết quả nghiên cứu. Z-score phản ánh MDX so với quần thể cùng

tuổi và giới, do đó thường phát hiện bất thường ở bệnh nhân trẻ hơn, trong khi T-score so sánh với người trẻ khỏe mạnh và thường phản ánh tích lũy mất xương theo thời gian, phổ biến hơn ở bệnh nhân lớn tuổi hoặc lọc máu kéo dài. Những phát hiện này gợi ý rằng đặc điểm rối loạn xương ở bệnh nhân BTM thay đổi theo tiến triển bệnh, và việc đánh giá cũng như quản lý CKD-MBD cần được cá thể hóa. Ở giai đoạn sớm/trung bình, việc kiểm soát PTH trong giới hạn khuyến cáo là cần thiết để hạn chế tình trạng tăng chu chuyển xương. Trong khi đó, ở bệnh nhân lọc máu kéo dài, cần tránh ức chế PTH quá mức nhằm hạn chế nguy cơ bệnh xương giảm chu chuyển. Ngoài ra, vai trò của các liệu pháp nhắm vào con đường sclerostin có thể là hướng nghiên cứu tiềm năng trong tương lai, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có đặc điểm giảm chu chuyển xương.

Một phát hiện đáng chú ý trong nghiên cứu của chúng tôi là mối liên quan giữa sclerostin và loãng xương tại TBXĐ đạt ý nghĩa thống kê khi phân tích chung hai nhóm bệnh nhân lọc máu (G5HD và G5PD): OR = 2,103; KTC 95%: 1,011-4,373; p = 0,047. Khi phân tích riêng từng nhóm, OR vẫn cùng chiều và có độ lớn gần nhau (G5HD: 2,210; G5PD: 1,742) nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê. Điều này có thể được giải thích một phần bởi cỡ mẫu và số bệnh nhân loãng xương ở mỗi nhóm còn hạn chế (9/51 bệnh nhân ở nhóm G5HD và 5/38 bệnh nhân ở nhóm G5PD), làm khoảng tin cậy rộng và giảm khả năng phát hiện mối liên quan dù kích thước hiệu ứng có thể tương tự. Khi gộp nhóm, cỡ mẫu tăng lên (14/89 bệnh nhân loãng xương) giúp cải thiện công suất thống kê, và kết quả gộp phù hợp với xu hướng chung của hai nhóm riêng lẻ. Về mặt sinh học, hai nhóm có nhiều đặc điểm tương đồng của BTMGĐC, bao gồm tích lũy độc chất urê, rối loạn chuyển hóa khoáng xương nặng và giảm thanh thải sclerostin qua thận, nên việc phân tích gộp là hợp lý. Tuy nhiên, LMCK và LMB vẫn có những khác biệt về khả năng thanh thải các phân tử trung bình như sclerostin, tốc độ loại bỏ dịch, cân bằng canxi-phospho, tải glucose và tình trạng viêm mạn. Vì vậy, mối liên quan ở từng phương thức lọc máu cần được làm rõ thêm trong các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn. Kết quả hồi quy logistic trong nghiên cứu này là phân tích đơn biến, hỗ trợ cho kết quả tương quan nghịch giữa sclerostin với MĐX và T-score ở nhóm G5HD. Với số bệnh nhân loãng xương hiện có, nghiên cứu chưa thể

hiệu chỉnh đồng thời nhiều yếu tố như tuổi, giới, thời gian lọc máu, PTH. Tuy vậy, các kết quả trên cùng hướng với nhau, gợi ý sclerostin có thể là một dấu ấn sinh học tiềm năng liên quan đến tình trạng loãng xương ở bệnh nhân BTM lọc máu, tạo cơ sở cho các nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn, có hiệu chỉnh đa biến, trong tương lai.

Tổng hợp các kết quả cho thấy sclerostin có liên quan đến MĐX và tình trạng loãng xương ở bệnh nhân BTM, tuy nhiên mối liên quan này không đồng nhất và phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, vị trí đánh giá và phương pháp phân loại. Bên cạnh đó, mối liên quan này còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố trong hệ thống điều hòa xương - khoáng phức tạp của CKD-MBD. Trong thực hành lâm sàng, việc đánh giá nguy cơ loãng xương và rối loạn xương - khoáng ở bệnh nhân BTM cần tiếp cận toàn diện, kết hợp nhiều chỉ số sinh học như PTH, các dấu ấn chu chuyển xương (b-ALP, procollagen type I N-terminal propeptide, C-terminal telopeptide of type I collagen), FGF-23, phospho, canxi, vitamin D, cùng với đánh giá lâm sàng và các kết quả đo MĐX cũng như sinh thiết xương.

## HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Bên cạnh những kết quả đạt được, nghiên cứu còn một số hạn chế cần được ghi nhận:

Thứ nhất, nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp cắt ngang, đơn trung tâm, do đó chỉ phản ánh mối liên quan tại một thời điểm mà không thể xác lập quan hệ nhân quả giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với rối loạn khoáng xương và mật độ xương. Việc theo dõi diễn tiến sclerostin theo thời gian và đánh giá tác động của can thiệp điều trị đòi hỏi các nghiên cứu tiến cứu với thời gian theo dõi dài hơn.

Thứ hai, về tiêu chuẩn tham chiếu chẩn đoán tổn thương xương, nghiên cứu chưa thực hiện sinh thiết xương, vốn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá chính xác kiểu hình tổn thương xương (turnover, khoáng hóa, thể tích xương) trong CKD-MBD. Việc đánh giá trong nghiên cứu chủ yếu dựa trên các dấu ấn sinh học và đo mật độ xương bằng DXA, do đó có thể chưa phản ánh đầy đủ tình trạng vi cấu trúc và chuyển hóa xương thực sự, đặc biệt trong bối cảnh có sự không đồng nhất về kiểu hình tổn thương xương ở bệnh nhân BTM.

Thứ ba, cỡ mẫu ở một số phân nhóm còn khiêm tốn, đặc biệt khi đưa vào các mô hình phân tích đa biến (hồi quy logistic đa biến) với nhiều biến độc lập, có thể làm giảm độ ổn định của ước lượng và hạn chế khả năng khái quát hóa kết quả. Các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn và có kế hoạch hiệu chỉnh thống kê phù hợp sẽ giúp củng cố độ tin cậy của các mối liên quan được ghi nhận.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 233 đối tượng bao gồm 60 người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường (nhóm chứng) và 173 bệnh nhân bệnh thận mạn nhiều giai đoạn, cụ thể có 32 bệnh nhân giai đoạn 3-4 (G3-4), 52 bệnh nhân giai đoạn 5 chưa lọc máu (G5ND), 51 bệnh nhân giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ (G5HD) và 38 bệnh nhân giai đoạn 5 lọc màng bụng liên tục ngoại trú (G5PD). Chúng tôi rút ra các kết luận sau:

### **1. Nồng độ sclerostin huyết thanh ở đối tượng nghiên cứu**

- Ở nhóm chứng, sclerostin ở nam cao hơn nữ ( $p < 0,05$ ). Ở nhóm BTM, sclerostin tăng theo nhóm tuổi trong nhóm BTM chung và G3-4 ( $p < 0,05$ ).

- Trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh của nhóm bệnh nhân BTM chung là 870,37 (399,61-1524,80) pg/mL, cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh khi phân tích từng nhóm bệnh thận mạn G3-4, G5ND, G5HD, G5PD đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Ở nhóm chưa lọc máu, trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm G5ND (1316,45 (867,98-1982,90) pg/mL) cao hơn ở nhóm G3-4 (940,65 (371,49-1588,00) pg/mL) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Ở nhóm lọc máu, sự khác biệt về nồng độ sclerostin huyết thanh không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm lọc máu chu kỳ G5HD (584,21 (301,18-1479,50) pg/mL) và lọc màng bụng G5PD (684,21 (407,48-940,35) pg/mL) ( $p > 0,05$ ).

- Nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm BTM giai đoạn 5 chưa lọc máu (G5ND) cao hơn ở 2 nhóm bệnh nhân đã lọc máu (G5HD và G5PD) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### **2. Mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với rối loạn khoáng xương và với mật độ xương ở đối tượng nghiên cứu**

#### **2.1. Mối liên quan giữa sclerostin và các yếu tố trong bệnh thận mạn**

- Tuổi có tương quan thuận và là yếu tố tác động độc lập lên nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm bệnh thận mạn chung, nhóm G3-4, G5ND và nhóm G5HD.

- Ở nhóm G3-4, mức lọc cầu thận có tương quan nghịch với sclerostin trong phân tích đơn biến.

- Ở nhóm G5HD, thời gian lọc máu là yếu tố liên quan nghịch độc lập với sclerostin huyết thanh.

- Ở nhóm G5PD, số lượng tiểu cầu có tương quan thuận với sclerostin trong phân tích đơn biến.

## **2.2. *Mối liên quan giữa sclerostin huyết thanh và các rối loạn khoáng xương***

- Số rối loạn khoáng xương đồng thời là yếu tố liên quan thuận, độc lập với sclerostin ở nhóm BTM chung ( $p < 0,001$ ) và G5ND ( $p = 0,020$ ); ở G3-4 mối liên quan ở mức biên giới ( $p = 0,051$ ). Sclerostin cao nhất ở nhóm có 4 rối loạn đồng thời (BTM chung  $p = 0,009$ ; G5ND  $p = 0,043$ ).

- Ở nhóm BTM chung, CaHC, PTH và t-ALP có tương quan nghịch với sclerostin.

- PTH có tương quan nghịch với sclerostin ở nhóm G5HD ( $r = -0,444$ ) và G5PD ( $r = -0,341$ ).

- t-ALP là yếu tố liên quan nghịch độc lập với sclerostin ở nhóm BTM chung ( $p = 0,003$ ) và G5PD ( $p = 0,031$ ).

- Phospho, tích số CaxP và 25(OH)D không có tương quan có ý nghĩa với sclerostin.

## **2.3. *Mối liên quan giữa sclerostin và mật độ xương***

- Ở nhóm bệnh thận mạn chung, G3-4 và G5ND, nồng độ sclerostin huyết thanh thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân có Z-score  $\leq -2$  SD so với nhóm Z-score  $> -2$  SD.

- Ở nhóm G5HD, nồng độ sclerostin huyết thanh cao hơn ở nhóm loãng xương so với nhóm không loãng xương tại vị trí toàn bộ xương đùi và cổ xương đùi, đồng thời ghi nhận tương quan nghịch giữa sclerostin với mật độ xương và T-score tại các vị trí này.

- Ở nhóm bệnh nhân lọc máu (G5HD và G5PD gộp), phân tích hồi quy logistic đơn biến ghi nhận sclerostin huyết thanh có liên quan với loãng xương tại toàn bộ xương đùi (OR = 2,103; KTC 95%: 1,011-4,373;  $p = 0,047$ ).

## KIẾN NGHỊ

Từ nghiên cứu về nồng độ sclerostin huyết thanh và mối liên quan với rối loạn khoáng xương, mật độ xương ở các giai đoạn bệnh thận mạn (BTM), chúng tôi đề xuất:

### **- Về định lượng sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân BTM**

Nồng độ sclerostin huyết thanh tăng cao có ý nghĩa thống kê ở tất cả các giai đoạn BTM so với người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường, gợi ý có thể xem xét định lượng sclerostin như một dấu ấn sinh học bổ sung trong đánh giá CKD-MBD. Tuy nhiên, do đây là nghiên cứu cắt ngang đơn trung tâm, chưa xác định ngưỡng cắt và hiện chưa có khuyến cáo KDIGO về sử dụng sclerostin thường quy, cần có thêm các nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm để xác định giá trị ứng dụng lâm sàng của marker này.

### **- Về mối liên quan với rối loạn khoáng xương**

Nồng độ sclerostin tăng dần theo số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời, phản ánh mức độ nặng tổng thể của CKD-MBD. Kết quả này gợi ý rằng kiểm soát toàn diện các rối loạn khoáng xương bao gồm canxi, phospho, PTH và vitamin D có thể góp phần điều chỉnh gián tiếp nồng độ sclerostin. Cần nghiên cứu theo dõi dọc để xác định hiệu quả can thiệp điều trị lên nồng độ sclerostin theo thời gian.

### **- Về mối liên quan với mật độ xương và nguy cơ loãng xương**

Sclerostin huyết thanh có liên quan có ý nghĩa với mật độ xương tại xương đùi ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, đồng thời phân tích hồi quy logistic cho thấy tăng nồng độ sclerostin liên quan nguy cơ loãng xương tại toàn bộ xương đùi ở bệnh nhân lọc máu. Kết quả này gợi ý tiềm năng của sclerostin trong hỗ trợ đánh giá nguy cơ loãng xương ở bệnh nhân lọc máu, và cần được kiểm chứng thêm qua các nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Vo, Hoai Huong Thi.; Nguyen, Thanh Van Hoang; Phan, Minh Phuong Thi Vo, Tam. Serum Sclerostin Levels and Their Association with Mineral and Bone Disorders in Hemodialysis Versus Peritoneal Dialysis Patients: A Cross-Sectional Comparative Study in Vietnam. *Kidney Dial.* 2026, 6, 35. <https://doi.org/10.3390/kidneydial6020035>.
2. Vo Thi Hoai Huong, Nguyen Hoang Thanh Van, Phan Thi Minh Phuong. Association between serum sclerostin levels and chronic kidney disease-mineral and bone disorders in hemodialysis patients. *Tạp chí Y Dược Huế.* 2026;16 (02). 21-27.
3. Vo Thi Hoai Huong, Nguyen Hoang Thanh Van, Phan Thi Minh Phuong, Vo Tam. Serum sclerostin levels in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Hue Journal of Medicine and Pharmacy.* 2025;15(6):118-124.
4. Võ Thị Hoài Hương, Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Phan Thị Minh Phương, Trần Thị Bích Ngọc, Phan Ngọc Tam, Võ Tam. Nghiên cứu các rối loạn khoáng xương, loãng xương và nồng độ sclerostin huyết thanh trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 chưa điều trị thay thế thận suy. In: Hội Thấp khớp học Việt Nam. Kỷ yếu Hội nghị khoa học thường niên lần thứ XXII; 2025. 549(2):196-203.
5. Võ Thị Hoài Hương, Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Phan Thị Minh Phương, Trần Thị Bích Ngọc, Võ Thắng, Võ Tam. Khảo sát rối loạn khoáng xương và mật độ xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn tại Bệnh viện Trung ương Huế. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2025;28(10):89-96.
6. Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Võ Thị Hoài Hương. Mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh và các rối loạn khoáng xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3, 4. *Tạp chí Y Dược Huế - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.* 2025;15(1):189-194.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mark PB, Stafford LK, Grams ME, Aalruz H, Abd ElHafeez S, Abdelgalil AA, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990-2013;2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*. 2025;406(10518):2461-82.
2. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2006;69(11):1945-53.
3. Wróbel E, Wojdasiewicz P, Mikulska A, Szukiewicz D.  $\beta$ -Catenin: A Key Molecule in Osteoblast Differentiation. *Biomolecules*. 2025;15(7).
4. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, et al. Sclerostin Binds to LRP5/6 and Antagonizes Canonical Wnt Signaling\*. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(20):19883-7.
5. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, Fardo DW, Monier-Faugere MC, Diarra D, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(4):877-82.
6. Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Fouque D. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(5):819-23.
7. Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, Cheung AM, Chines AA, Gielen E, et al. Efficacy and Safety of Romosozumab Among Postmenopausal Women With Osteoporosis and Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2022;37(8):1437-45.
8. Sato M, Inaba M, Yamada S, Emoto M, Ohno Y, Tsujimoto Y. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan; an observational study. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2021;39(6):1082-90.

9. Chiu SH, Wu WT, Yao TK, Peng CH, Yeh KT. Sclerostin and Cardiovascular Risk: Evaluating the Cardiovascular Safety of Romosozumab in Osteoporosis Treatment. *Biomedicines*. 2024;12(12).
10. Wung C-H, Liu H-Y, Tsai T-T, Chen J-J. Effects of anti-osteoporotic drugs in patients with chronic kidney disease: a systemic review and network meta-analysis of bone mineral density, clinical fracture rate and renal function. 2025;Volume 16 - 2025.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international Supplement*.3(1):1–150.
12. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, Christensson A, Dubourg L, Eriksen BO, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(10):1785-805.
13. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4s):S117-s314.
14. Clement Lucas R. On a form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. *The Lancet*. 1883;121(3119):993-4.
15. Bauer W, Albright F, Aub JC. A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) With evidence of hyperactivity of the para-thyroid bodies. *Metabolic study ii. The Journal of clinical investigation*. 1930;8(2):229-48.
16. Liu SH, Chu HI. Treatment of renal osteodystrophy with dihydrotachysterol (A.T.10) and iron. *Science (New York, NY)*. 1942;95(2467):388-9.
17. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2016;89(2):289-302.
18. Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DN. Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet (London, England)*. 1978;1(8069):841-5.
19. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". *The New England journal of medicine*. 1972;286(20):1093-9.

20. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, Taggart DD, Canterbury JM, Reiss E, et al. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *The Journal of clinical investigation*. 1971;50(3):492-9.
21. Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(4):292-8.
22. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. 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 International*. 2007;71(1):31-8.
23. Hyder R, Sprague SM. Secondary Hyperparathyroidism in a Patient with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2020;15(7):1041-3.
24. Waitupu A, Pratiwi L, Sutanto H, Santoso D, Hertanto DM. Molecular pathophysiology of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Focus on the fibroblast growth factor 23-Klotho axis and bone turnover dynamics. *Experimental physiology*. 2025.
25. Kanbay M, Copur S, Ozbek L, Mutlu A, Cejka D, Ciceri P, et al. Klotho: a potential therapeutic target in aging and neurodegeneration beyond chronic kidney disease-a comprehensive review from the ERA CKD-MBD working group. *Clinical kidney journal*. 2024;17(1):sfad276.
26. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure—An evolving disorder. *Kidney International*. 1993;43(2):436-42.
27. Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM, Isakova T, Jørgensen HS, Komaba H, et al. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2025;107(3):405-23.
28. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1994;9(8):1137-41.

29. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international supplements*. 2017;7(1):1-59.
30. Srisuwarn P, Eastell R, Salam S. Clinical Utility of Bone Turnover Markers in Chronic Kidney Disease. *Journal of bone metabolism*. 2024;31(4):264-78.
31. Jørgensen HS, Lloret MJ, Lalayiannis AD, Shroff R, Evenepoel P, European Renal Osteodystrophy initiative of the CKD-MBD working group of the European Renal Association , et al. Ten tips on how to assess bone health in patients with chronic kidney disease. *Clinical kidney journal*. 2024;17(5).
32. Krueger D, Tanner SB, Szalat A, Malabanan A, Prout T, Lau A, et al. DXA Reporting Updates: 2023 Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2024;27(1):101437.
33. Krugh M, Langaker MD. *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*. StatPearls: StatPearls Publishing, StatPearls Publishing LLC.; 2026.
34. Van Buchem FS, Hadders HN, Ubbens R. An uncommon familial systemic disease of the skeleton: hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Acta Radiol (Stockh)*. 1955;44(2):109-20.
35. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, Proll S, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet*. 2001;68(3):577-89.
36. Van Hul W, Balemans W, Van Hul E, Dikkers FG, Obee H, Stokroos RJ, et al. Van Buchem Disease (Hyperostosis Corticalis Generalisata) Maps to Chromosome 17q12-q21. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;62(2):391-9.
37. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Human molecular genetics*. 2001;10(5):537-44.
38. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Löwik CW, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *Faseb j*. 2005;19(13):1842-4.

39. Veverka V, Henry AJ, Slocombe PM, Ventom A, Mulloy B, Muskett FW, et al. Characterization of the structural features and interactions of sclerostin: molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation. *J Biol Chem*. 2009;284(16):10890-900.
40. Shahid H, Morya VK, Noh K-C. Sclerostin's role in bone–muscle crosstalk and osteoporosis pathogenesis. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2025;11(3):69-82.
41. Riddle RC. Endocrine Functions of Sclerostin. *Current opinion in endocrine and metabolic research*. 2023;28.
42. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*. 2001;107(4):513-23.
43. Leupin O, PETERS E, Halleux C, Hu S, Kramer I, Morvan F, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *J Biol Chem*. 2011;286(22):19489-500.
44. Omran A, Atanasova D, Landgren F, Magnusson P. Sclerostin: From Molecule to Clinical Biomarker. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(9).
45. Ivanova MM, Dao J, Kasaci N, Friedman A, Noll L, Goker-Alpan O. Wnt signaling pathway inhibitors, sclerostin and DKK-1, correlate with pain and bone pathology in patients with Gaucher disease. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:1029130.
46. Ren Q, Chen J, Liu Y. LRP5 and LRP6 in Wnt Signaling: Similarity and Divergence. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021;9:670960.
47. Hu L, Chen W, Qian A, Li Y-P. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling components and mechanisms in bone formation, homeostasis, and disease. *Bone Research*. 2024;12(1):39.
48. Williams MJ, White SC, Joseph Z, Hruska KA. Updates in the chronic kidney disease-mineral bone disorder show the role of osteocytic proteins, a potential mechanism of the bone—Vascular paradox, a therapeutic target, and a biomarker. 2023;Volume 14 - 2023.

49. Sabbagh Y, Graciolli FG, O'Brien S, Tang W, dos Reis LM, Ryan S, et al. Repression of osteocyte Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012;27(8):1757-72.
50. Simic P. Bone and bone derived factors in kidney disease. *Frontiers in physiology*. 2024;15:1356069.
51. Aguilar A, Gifre L, Ureña-Torres P, Carrillo-López N, Rodriguez-García M, Massó E, et al. Pathophysiology of bone disease in chronic kidney disease: from basics to renal osteodystrophy and osteoporosis. 2023;Volume 14 - 2023.
52. Evenepoel P, Stenvinkel P, Shanahan C, Pacifici R. Inflammation and gut dysbiosis as drivers of CKD-MBD. *Nature Reviews Nephrology*. 2023;19(10):646-57.
53. Xu B, Ma R, Wu Y, Liu C, Song X. Immune mechanisms in chronic kidney disease-mineral and bone disorder: current insights and therapeutic implications. 2025;Volume 12 - 2025.
54. Thouverey C, Apostolides P, Brun J, Caverzasio J, Ferrari S. Sclerostin blockade inhibits bone resorption through PDGF receptor signaling in osteoblast lineage cells. *JCI insight*. 2024;9(10).
55. Singh A, Chaddha R, Prakash BL, Sauhta R, Peshhathiwar V, Meher D, et al. Evidence-based expert recommendations for the diagnosis and targeted management of osteoporosis. *Indian Journal of Orthopaedics Surgery*. 2025;11:86-96.
56. Chen L, Wang Q, Gu M. Assessment of the efficacy and safety of anti-sclerostin antibody therapy for osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2026;Volume 16 - 2025.
57. Yu Y, Wang L, Ni S, Li D, Liu J, Chu HY, et al. Targeting loop3 of sclerostin preserves its cardiovascular protective action and promotes bone formation. *Nature Communications*. 2022;13(1):4241.
58. Zhou B, Hu J, Yu Y, Sun L, Wang Y, Zhang Q, et al. Novel Aptamers Targeting Sclerostin Loop3 Improve Skeletal and Muscle Properties Without Adverse Cardiovascular Effects in Orchiectomized Mice. 2025;16(3):e13831.

59. Wang L, Zhang N, Jiang H, Tao X, Ma Y, Hu Z, et al. Blocking interaction of sclerostin loop3 with osteoblastic LRP4 counteracts bone loss without increasing arterial stiffness during mechanical unloading. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2026;59:101117.
60. Mödder UI, Hoey KA, Amin S, McCready LK, Achenbach SJ, Riggs BL, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(2):373-9.
61. Spatz JM, Fields EE, Yu EW, Divieti Pajevic P, Bouxsein ML, Sibonga JD, et al. Serum sclerostin increases in healthy adult men during bed rest. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1736-40.
62. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1737-44.
63. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, Ahmed MM, Qari MH, Rouzi AA, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone*. 2013;56(2):355-62.
64. Hinton PS, Nigh P, Thyfault J. Serum sclerostin decreases following 12months of resistance- or jump-training in men with low bone mass. *Bone*. 2017;96:85-90.
65. Lee DG, Lee JH, Kong E. Association Between Sclerostin and Sarcopenia-Related Functional Decline in Older Women. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2026;16(2).
66. Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone*. 2005;37(2):148-58.
67. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1991-7.
68. Cidem M, Karacan I, Arat NB, Zengi O, Ozkaya M, Guzel SP, et al. Serum sclerostin is decreased following vitamin D treatment in young vitamin D-deficient female adults. *Rheumatology international*. 2015;35(10):1739-42.

69. Bielez BO, Hempfing T, Kieweg H, Marculescu R, Haas M, Cejka D. Sclerostin declines during hemodialysis and appears in Dialysate. Blood purification. 2014;38(1):30-6.
70. Kim HJ, Seong EY, Song SH. Medium cut-off dialyzer improves reduction ratios of large middle molecules associated with vascular calcification. Kidney research and clinical practice. 2024;43(6):753-62.
71. Elsayed HM, Elsharkawy MM, Kamel CR, Hussein HS, Abdelgawad MA, Abdelsamea MS. Effect of hemodiafiltration on sclerostin level and bone specific alkaline phosphatase in comparison with high flux dialysis. QJM: An International Journal of Medicine. 2020;113(Supplement\_1).
72. Hernandez P, Whitty C, John Wardale R, Henson FM. New insights into the location and form of sclerostin. Biochem Biophys Res Commun. 2014;446(4):1108-13.
73. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. 1993;13 Suppl 2:S35-8.
74. Yamada S, Tsuruya K, Tokumoto M, Yoshida H, Ooboshi H, Kitazono T. Factors associated with serum soluble inhibitors of Wnt- $\beta$ -catenin signaling (sclerostin and dickkopf-1) in patients undergoing peritoneal dialysis. Nephrology. 2015;20(9):639-45.
75. Kanbay M, Siriopol D, Saglam M, Kurt YG, Gok M, Cetinkaya H, et al. Serum sclerostin and adverse outcomes in nondialyzed chronic kidney disease patients. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):E1854-61.
76. Maré A, Verhulst A, Cavalier E, Delanaye P, Behets GJ, Meijers B, et al. Clinical Inference of Serum and Bone Sclerostin Levels in Patients with End-Stage Kidney Disease. Journal of clinical medicine. 2019;8(12).
77. Nakagawa Y, Komaba H, Wada T, Takahashi H, Takahashi Y, Hyodo T, et al. Serum Sclerostin Levels and Mortality in Hemodialysis Patients: An 8-Year Prospective Study. American journal of nephrology. 2022;53(11-12):767-74.

78. Gonçalves FL, Elias RM, dos Reis LM, Graciolli FG, Zampieri FG, Oliveira RB, et al. Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2014;15:190.
79. Delanaye P, Krzesinski JM, Warling X, Moonen M, Smelten N, Médart L, et al. Clinical and biological determinants of sclerostin plasma concentration in hemodialysis patients. *Nephron Clinical practice.* 2014;128(1-2):127-34.
80. Lima F, Monier-Faugere MC, Mawad H, David V, Malluche HH. FGF-23 and sclerostin in serum and bone of CKD patients. *Clinical nephrology.* 2023;99(5):209-18.
81. Kuo T-H, Lin W-H, Chao J-Y, Wu A-B, Tseng C-C, Chang Y-T, et al. Serum sclerostin levels are positively related to bone mineral density in peritoneal dialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):266.
82. Gong L, Zheng D, Yuan J, Cao L, Ni Z, Fang W. Elevated levels of serum sclerostin are linked to adverse cardiovascular outcomes in peritoneal dialysis patients. *International urology and nephrology.* 2018;50(5):955-61.
83. de Oliveira RA, Barreto FC, Mendes M, dos Reis LM, Castro JH, Britto ZM, et al. Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated adynamic bone disease. *Kidney Int.* 2015;87(5):1039-45.
84. Nguyễn Hoàng Thanh Vân. Nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps, hormon tuyến cận giáp huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Luận án Tiến sĩ Y học: Đại học Y - Dược, Đại học Huế. 2015.
85. Nguyễn Hữu Vũ Quang. Nghiên cứu nồng độ FGF-23 huyết thanh và mối liên quan với một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Luận án tiến sĩ y học: Đại học Y-Dược, Đại học Huế. 2020.
86. Hoàng Ngọc Diệu Trâm, Võ Tam. Nghiên cứu mật độ xương, canxi hóa mạch máu và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu. *Tạp chí Y Dược Huế.* 2025;Tập 15 số 1.
87. Võ Tam, Nguyễn Anh Duy, Nguyễn Hoàng Thanh Vân. Khảo sát một số yếu tố liên quan đến mật độ xương, loãng xương ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Trung ương Huế. *Tạp chí Y Dược Huế.* 2026;Tập 16 số 1 (2026).

88. Nguyễn Minh Quân. Nghiên cứu nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan đến một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Luận án Tiến sĩ Y học: Đại học Y - Dược, Đại học Huế. 2026.
89. Abdallah E, Sherif N, Mosbah O, Metwally A, Abd ElAzim I, Mahmoud O, et al. The Relationship between Serum Sclerostin Levels and Bone Mineral Disorders and Vascular Calcification in Hemodialysis Patients. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021;9(B):1664-71.
90. Phân Hội THA Việt Nam-Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (VSH/VNHA). Khuyến cáo của Phân hội Tăng huyết áp - Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (VSH/VNHA) về chẩn đoán & điều trị tăng huyết áp 2022. 2020/10/08 ed: Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam 2022.
91. Bộ Y Tế. Quyết định về việc ban hành tài liệu hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành hóa sinh. Số: 320/QĐ-BYT ed. Hà Nội, Ngày 23 tháng 01 năm 2014.2014.
92. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Annals of internal medicine. 2009;150(9):604-12.
93. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
94. Nguyễn Thanh Minh. Nghiên cứu rối loạn xương, khoáng và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ. Luận án Tiến sĩ y học: Đại học Y-Dược, Đại học Huế. 2021.
95. Lu J-W, Syu R-J, Wang C-H, Hsu B-G, Tsai J-P. Serum Sclerostin Level Is Negatively Associated with Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients. 2022;58(3):385.
96. Zou M, Xie J, Lan L, Zhang Y, Tian L, Chen M, et al. Safety and efficacy of hemodialysis and peritoneal dialysis in treating end-stage diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. International urology and nephrology. 2022;54(11):2901-9.

97. Lê Thị Diễm Trinh, Lê Đình Thanh, Vũ Quang Huy, Nguyễn Bách. Đánh giá nồng độ vitamin D, PTH huyết tương ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ và lọc màng bụng. Y Học TP Hồ Chí Minh. 2021;Tập 25, Số 5:243-8.
98. Ngaruiya G. A Cross-Sectional Comparative Study of CKD-MBD in Peritoneal Dialysis Versus Hemodialysis Patients. Nursing & Primary Care. 2025;9.
99. Vimalraj S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. Gene. 2020;754:144855.
100. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney international Supplement. 2009(113):S1-130.
101. Maruyama Y, Nakashima A, Abe M, Hanafusa N, Nakai S, Yokoo T. Higher Serum Alkaline Phosphatase Is a Risk Factor of Death and Fracture: A Nationwide Cohort Study of Japanese Patients on Dialysis. Kidney360. 2025;6(3):400-11.
102. Rhee CM, Molnar MZ, Lau WL, Ravel V, Kovesdy CP, Mehrotra R, et al. Comparative mortality-predictability using alkaline phosphatase and parathyroid hormone in patients on peritoneal dialysis and hemodialysis. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. 2014;34(7):732-48.
103. Bạch Thị Nhớ, Trần Thị Tô Châu, Đặng Thị Việt Hà. Khảo sát mật độ xương và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân suy thận mạn tại bệnh viện 19-8. Tạp chí Y học Việt Nam 2023;tập 527 - tháng - số 1B - 2023:tr. 359-62.
104. Behets GJ, Viaene L, Meijers B, Blocki F, Brandenburg VM, Verhulst A, et al. Circulating levels of sclerostin but not DKK1 associate with laboratory parameters of CKD-MBD. PLoS One. 2017;12(5):e0176411.
105. Piec I, Washbourne C, Tang J, Fisher E, Greeves J, Jackson S, et al. How Accurate is Your Sclerostin Measurement? Comparison Between Three Commercially Available Sclerostin ELISA Kits. Calcified tissue international. 2016;98(6):546-55.

106. Delanaye P, Paquot F, Bouquegneau A, Blocki F, Krzesinski J-M, Evenepoel P, et al. Sclerostin and chronic kidney disease: the assay impacts what we (thought to) know. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;33(8):1404-10.
107. Kim SH, Yoon SY, Lim SK, Rhee Y. The effect of renal dysfunction on circulating sclerostin level in patients with type 2 diabetes. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:715908.
108. Bonani M, Rodriguez D, Fehr T, Mohebbi N, Brockmann J, Blum M, et al. Sclerostin blood levels before and after kidney transplantation. *Kidney & blood pressure research*. 2014;39(4):230-9.
109. Cejka D, Marculescu R, Kozakowski N, Plischke M, Reiter T, Gessl A, et al. Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):248-55.
110. Roforth MM, Fujita K, McGregor UI, Kirmani S, McCready LK, Peterson JM, et al. Effects of age on bone mRNA levels of sclerostin and other genes relevant to bone metabolism in humans. *Bone*. 2014;59:1-6.
111. Lee J, Cho DH, Min HJ, Son YB, Kim TB, Oh SW, et al. Higher sclerostin is associated with pulmonary hypertension in pre-dialysis end-stage kidney disease patients: a cross-sectional prospective observational cohort study. *BMC pulmonary medicine*. 2024;24(1):78.
112. Cejka D, Jäger-Lansky A, Kieweg H, Weber M, Bieglmayer C, Haider DG, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;27(1):226-30.
113. Viaene L, Behets GJ, Claes K, Meijers B, Blocki F, Brandenburg V, et al. Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(12):3024-30.
114. Ishimura E, Okuno S, Ichii M, Norimine K, Yamakawa T, Shoji S, et al. Relationship Between Serum Sclerostin, Bone Metabolism Markers, and Bone Mineral Density in Maintenance Hemodialysis Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):4315-20.

115. Ahn S-H, Ko MM, Song JH, Jung JH. Changes in plasma sclerostin level associated with use of a medium cut-off dialyzer in end-stage renal disease. *Kidney research and clinical practice*. 2021;40(1):120-34.
116. Yamada S, Tsuruya K, Tokumoto M, Yoshida H, Ooboshi H, Kitazono T. Factors associated with serum soluble inhibitors of Wnt- $\beta$ -catenin signaling (sclerostin and dickkopf-1) in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2015;20(9):639-45.
117. Pereira L, Mendonça L, Magalhães J, Neto R, Quelhas-Santos J, Oliveira A, et al. Vascular calcification in peritoneal dialysis patients and its association with bone-derived molecules and bone histomorphometry. *Nefrología (English Edition)*. 2024;44(2):224-32.
118. Xu Y, Gao C, He J, Gu W, Yi C, Chen B, et al. Sclerostin and Its Associations With Bone Metabolism Markers and Sex Hormones in Healthy Community-Dwelling Elderly Individuals and Adolescents. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2020;8:57.
119. Kirmani S, Amin S, McCready LK, Atkinson EJ, Melton LJ, Müller R, et al. Sclerostin levels during growth in children. *Osteoporosis International*. 2012;23(3):1123-30.
120. Romejko K, Rymarz A, Szamotulska K, Bartoszewicz Z, Niemczyk S. Relationships between Sclerostin, Leptin and Metabolic Parameters in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Males. *Journal of personalized medicine*. 2022;13(1).
121. Bolténstål H, Qureshi AR, Behets GJ, Lindholm B, Stenvinkel P, D'Haese PC, et al. Association of Serum Sclerostin with Bone Sclerostin in Chronic Kidney Disease is Lost in Glucocorticoid Treated Patients. *Calcified tissue international*. 2019;104(2):214-23.
122. Turon-Skrzypinska A, Dutkiewicz G, Marchelek-Mysliwiec M, Dziedziejko V, Ciechanowski K, Ryl A, et al. Assessment of Sclerostin and Interleukin 6 Levels and Selected Anthropometric Parameters in Patients Receiving Hemodialysis Replacement Therapy—Pilot Study. 2019;55(12):784.

123. Nagata Y, Imanishi Y, Tateishi T, Miyaoka D, Kurajoh M, Arnold A, et al. Parathyroid Hormone Regulates Circulating Levels of Sclerostin and FGF23 in a Primary Hyperparathyroidism Model. *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6(4):bvac027.
124. Jager KJ, Stel VS, Zoccali C, Wanner C, Dekker FW. The issue of studying the effect of interventions in renal replacement therapy -- to what extent may we be deceived by selection and competing risk? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(12):3836-9.
125. Chang YC, Hsu BG, Liou HH, Lee CJ, Wang JH. Serum levels of sclerostin as a potential biomarker in central arterial stiffness among hypertensive patients. *BMC cardiovascular disorders*. 2018;18(1):214.
126. Mahmoodnia L, Moeini H, Mmomenzadeh M. The relationship between plasma sclerostin level to various nutritional factors in hemodialysis diabetic and non-diabetic patients. *J Parathyroid Dis*. 2020;8(1):e9154-e.
127. Voorzanger-Rousselot N, Goehrig D, Facon T, Clézardin P, Garnero P. Platelet is a major contributor to circulating levels of Dickkopf-1: clinical implications in patients with multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2009;145(2):264-6.
128. Tiedemann K, Tsao S, Komarova SV. Platelets and osteoblasts: secretome connections. *American journal of physiology Cell physiology*. 2022;323(2):C347-c53.
129. Nguyen J, Tang SY, Nguyen D, Alliston T. Load regulates bone formation and Sclerostin expression through a TGF $\beta$ -dependent mechanism. *PLoS One*. 2013;8(1):e53813.
130. Delgado-Calle J, Bellido T. The osteocyte as a signaling cell. *Physiological reviews*. 2022;102(1):379-410.
131. Mazzaferro S, Bagordo D, De Martini N, Pasquali M, Rotondi S, Tartaglione L, et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Bone in Chronic Kidney Disease in the Osteoimmunology Era. *Calcified tissue international*. 2021;108(4):452-60.

132. Ito N, Prideaux M, Wijenayaka AR, Yang D, Ormsby RT, Bonewald LF, et al. Sclerostin Directly Stimulates Osteocyte Synthesis of Fibroblast Growth Factor-23. *Calcified tissue international*. 2021;109(1):66-76.
133. Graciolli FG, Neves KR, Barreto F, Barreto DV, Dos Reis LM, Canziani ME, et al. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;91(6):1436-46.
134. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology (Bethesda, Md)*. 2009;24:17-25.
135. Ji YQ, Guan LN, Yu SX, Yin PY, Shen XQ, Sun ZW, et al. Serum sclerostin as a potential novel biomarker for heart valve calcification in patients with chronic kidney disease. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2018;22(24):8822-9.
136. Yadav AK, Kumar V, Banerjee D, Gupta KL, Jha V. Effect of vitamin D supplementation on serum sclerostin levels in chronic kidney disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;180:15-8.
137. Torino C, Pizzini P, Cutrupi S, Tripepi G, Mallamaci F, Thadhani R, et al. Active vitamin D treatment in CKD patients raises serum sclerostin and this effect is modified by circulating pentosidine levels. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2017;27(3):260-6.
138. Pietrzyk B, Wyskida K, Ficek J, Kolonko A, Ficek R, Więcek A, et al. Relationship between plasma levels of sclerostin, calcium–phosphate disturbances, established markers of bone turnover, and inflammation in haemodialysis patients. *International urology and nephrology*. 2019;51(3):519-26.
139. Tartaglione L, Pasquali M, Rotondi S, Muci ML, Leonangeli C, Farcomeni A, et al. Interactions of sclerostin with FGF23, soluble klotho and vitamin D in renal transplantation. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178637.
140. Nakagawa Y, Komaba H, Hamano N, Tanaka H, Wada T, Ishida H, et al. Interrelationships Between Sclerostin, Secondary Hyperparathyroidism, and Bone Metabolism in Patients on Hemodialysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;107(1):e95-e105.

141. Brandenburg VM, Kramann R, Koos R, Krüger T, Schurgers L, Mühlenbruch G, et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2013;14:219.