ĐẠI HỌC HUẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN MINH QUÂN

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ KLOTHO 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

HUẾ - 2026

ĐẠI HỌC HUẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN MINH QUÂN

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ KLOTHO 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

Ngành: NỘI KHOA

MÃ SỐ: 9720107

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. VÕ TAM

HUẾ - 2026

Lời cảm ơn

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này:

Tôi xin gửi lời cám ơn chân thành đến Lãnh đạo khoa Nội Thận – Lọc Máu, Ban giám đốc Bệnh viện Thống Nhất đã tạo điều kiện cho tôi được đi học Nghiên cứu sinh tại Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

Tôi xin chân thành gởi lời cảm ơn đến Ban Giám đốc Đại Học Huế; Ban Đào tạo và Công tác sinh viên Đại Học Huế; Ban Giám Hiệu Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế; Phòng Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế; Ban chủ nhiệm và Quý Thầy Cô Bộ Môn Nội thuộc Trường Đại học Y - Dược Huế đã nhiệt tình truyền đạt, hướng dẫn, cung cấp những kiến thức quý báu và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi học tập, nghiên cứu.

Tôi chân thành cám ơn quý lãnh đạo và cán bộ, nhân viên của khoa Nội Thận – Lọc Máu, khoa Khám bệnh, khoa Vi sinh, khoa Huyết học, khoa Hóa sinh, phòng Hành Chính, Bệnh viện Thống Nhất, đã hỗ trợ tôi trong quá trình thu thập số liệu và thực hiện mẫu xét nghiệm. Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến quý bệnh nhân đã đồng ý tham gia nghiên cứu và cung cấp những thông tin trung thực, chính xác về tình trạng bệnh lý của mình, giúp tôi thu thập đầy đủ các số liệu nghiên cứu.

Đặc biệt, tôi xin chân thành gởi lời cảm ơn và tri ân sâu sắc đến Thầy GS.TS. Võ Tam đã dành nhiều thời gian, công sức và đã nhiệt tình trực tiếp hướng dẫn cũng như động viên, tạo điều kiện hỗ trợ, giúp đỡ mọi mặt cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi luôn trân trọng biết ơn, cảm ơn gia đình, bạn bè và đồng nghiệp trong suốt thời gian qua đã luôn chia sẻ, hỗ trợ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi để tôi học tập và nghiên cứu. Với tất cả tấm lòng tôi xin chân thành cảm ơn.

Huế, tháng 02/2026

Nguyễn Minh Quân

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

Nguyễn Minh Quân

DANH MỤC VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ACR	Albumin-to-Creatinine Ratio	Tỷ số albumin niệu/creatinin niệu
AUC	Area Under the Curve	Diện tích dưới đường cong
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BN		Bệnh nhân
BTM		Bệnh thận mạn
Ca x P		Tích số canxi x phospho
Canxi_hc		Canxi máu hiệu chỉnh
CaSR	Calcium-Sensing Receptor	Thụ thể cảm nhận canxi
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	Tổ chức hợp tác dịch tễ học về bệnh thận mạn
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder	Rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất do bệnh thận mạn
CSTL		Cột sống thắt lưng
CXĐ		Cổ xương đùi
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry	Phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	Xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết enzym
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23	Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor	Thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi
GĐ		Giai đoạn
HA		Huyết áp
HATT		Huyết áp tâm thu
HATTr		Huyết áp tâm trương
HDL-C	High-Density Lipoprotein	Cholesterol lipoprotein tỷ trọng

	Cholesterol	cao
Chữ viết tắt	**Tiếng Anh**	**Tiếng Việt**
IBL	Immuno-Biological Laboratories	
ISCD	International Society for Clinical Densitometry	Hội Đo Mật Độ Xương Lâm Sàng Quốc tế
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	Tổ chức Toàn cầu Cải thiện Kết quả Bệnh Thận
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	Sáng kiến Chất lượng Kết quả Bệnh Thận
KTC		Khoảng tin cậy
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterol	Cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp
LMCK		Lọc máu chu kỳ
MĐX		Mật độ xương
MLCT	Glomerular Filtration Rate	Mức lọc cầu thận
NC		Nghiên cứu
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III	Hướng dẫn điều trị rối loạn lipid máu của Chương trình Giáo dục Quốc gia (Hoa Kỳ) về Cholesterol (phiên bản thứ III)
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	Khảo sát Kiểm tra Dinh dưỡng và Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ
Nhóm bệnh		Bệnh thận mạn giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 đang lọc máu chu kỳ
Nhóm BTM		Bệnh thận mạn giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 chưa lọc máu
Nhóm LMCK		Bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ
NMCT		Nhồi máu cơ tim
PCR	Protein-to-Creatinine Ratio	Tỷ số protein niệu/creatinin niệu
PTH	Parathyroid Hormone	Hormon tuyến cận giáp

ROC	Receiver Operating Characteristic curve	Đường cong ROC
SD	Standard Deviation	Độ lệch chuẩn
TBXĐ		Toàn bộ xương đùi
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta	
THA		Tăng huyết áp
TRPV5	Transient Receptor Potential Vanilloid 5	Kênh chọn lọc canxi
VDR	Vitamin D receptor	Thụ thể Vitamin D
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
$1,25(OH)_2D_3$	Calcitriol	Vitamin D hoạt hóa
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D	Dạng dự trữ chính của vitamin D trong máu

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN ..... **i**
LỜI CAM ĐOAN ..... **ii**
DANH MỤC VIẾT TẮT ..... **iii**
DANH MỤC BẢNG ..... **vii**
DANH MỤC BIỂU ĐỒ ..... **ix**
DANH MỤC HÌNH ..... **x**
DANH MỤC SƠ ĐỒ ..... **xii**
MỞ ĐẦU **1**
1. Tính cấp thiết của đề tài 1
2. Mục tiêu nghiên cứu 3
3. Ý nghĩa khoa học 3
4. Ý nghĩa thực tiễn 3
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU **4**
1.1. Bệnh thận mạn và rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất do bệnh thận mạn 4
1.2. Chức năng của Klotho trong bệnh thận mạn và mối liên quan giữa Klotho huyết thanh với mức lọc cầu thận, rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất do bệnh thận mạn 17
1.3. Một số nghiên cứu trong nước và ngoài nước liên quan đến chủ đề nghiên cứu 37
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU **42**
2.1. Đối tượng nghiên cứu 42
2.2. Nội dung và phương pháp nghiên cứu 45
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu 69
2.4. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu 70
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU **71**
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu 71
3.2. Nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn 79
3.3. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với mức lọc cầu thận, các yếu tố khoáng xương và mật độ xương 81
Chương 4. BÀN LUẬN **100**
4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu 100
4.2. Nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn 108
4.3. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với mức lọc cầu thận, một số yếu tố khoáng xương, mật độ xương 117
4.4. Tổng hợp bàn luận và định hướng nghiên cứu 132
KẾT LUẬN **134**
KIẾN NGHỊ **136**
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CÓ LIÊN QUAN ĐỀ TÀI ĐÃ CÔNG BỐ **137**
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn xác định bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 ..... **4**
Bảng 1.2. Các giai đoạn của bệnh thận mạn **5**
Bảng 1.3. Phân loại các nguyên nhân gây bệnh thận mạn **5**
Bảng 1.4. Phân tầng nguy cơ tiến triển của bệnh thận mạn đến giai đoạn cuối **6**
Bảng 1.5. Hệ thống phân loại TMV **15**
Bảng 1.6. Các giá trị tham khảo của Klotho huyết thanh được xét nghiệm bằng phương pháp ELISA ở người trưởng thành khỏe mạnh từ 18–85 tuổi **.22**
Bảng 1.7. Chiến lược điều trị tiềm năng BTM thông qua làm tăng nồng độ Klotho **.....36**
Bảng 1.8. Tóm tắt kết quả một số nghiên cứu và khoảng trống của các nghiên cứu **..... 40**
Bảng 2.1. Tiêu chuẩn đánh giá béo phì dựa vào BMI cho người Châu Á theo WHO **.....50**
Bảng 2.2. Chẩn đoán tăng huyết áp theo ngưỡng huyết áp đo tại phòng khám của Phân hội Tăng huyết áp - Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam 2022 ..... **51**
Bảng 2.3. Chẩn đoán và phân chia mức độ thiếu máu **53**
Bảng 2.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn khoáng xương theo KDOQI 2003 và bổ sung theo KDIGO 2017 ..... **61**
Bảng 2.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán Loãng xương theo Tổ chức Y tế Thế giới..... **63**
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của các đối tượng nghiên cứu **71**
Bảng 3.2. Đặc điểm giới của các đối tượng nghiên cứu **71**
Bảng 3.3. Đặc điểm BMI của các đối tượng nghiên cứu **72**
Bảng 3.4. Đặc điểm huyết áp của các đối tượng nghiên cứu **72**
Bảng 3.5. Đặc điểm tiền căn của đối tượng nghiên cứu **73**
Bảng 3.6. Đặc điểm thiếu máu của các đối tượng nghiên cứu **73**
Bảng 3.7. Nồng độ ure, creatinin và mức lọc cầu thận theo nhóm nghiên cứu và giai đoạn bệnh thận mạn **74**
Bảng 3.8. Nồng độ trung bình canxi máu hiệu chỉnh, phospho, tích số canxi × phospho của các đối tượng nghiên cứu **75**
Bảng 3.9. Nồng độ PTH của các đối tượng nghiên cứu **75**
Bảng 3.10. Nồng độ 25(OH)D của các đối tượng nghiên cứu **76**
Bảng 3.11. Mật độ xương trung bình đo ở cột sống thắt lưng, toàn bộ xương đùi, cổ xương đùi ở bệnh nhân bệnh thận mạn GĐ 3–5D **77**

Bảng 3.12. Tỷ lệ loãng xương theo WHO dựa vào mật độ xương tại từng vị trí đo ở bệnh nhân bệnh thận mạn GĐ 3–5D **78**
Bảng 3.13. Nồng độ Klotho theo giai đoạn bệnh thận mạn..... **80**
Bảng 3.14. Tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và chỉ số chức năng thận **81**
Bảng 3.15. Giá trị của nồng độ Klotho huyết thanh trong phân biệt tình trạng giảm MLCT và các giai đoạn bệnh thận mạn **83**
Bảng 3.16. Nồng độ Klotho huyết thanh trong nhóm bệnh theo rối loạn canxi - phospho..... **84**
Bảng 3.17. Nồng độ Klotho theo nồng độ PTH của các đối tượng nghiên cứu **85**
Bảng 3.18. Nồng độ Klotho và các chỉ số khoáng xương theo nhóm nghiên cứu và giai đoạn bệnh thận mạn..... **86**
Bảng 3.19. Nồng độ Klotho huyết thanh theo số lượng rối loạn khoáng xương..... **86**
Bảng 3.20. Tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và các yếu tố khoáng xương theo nhóm bệnh **87**
Bảng 3.21. So sánh nồng độ Klotho huyết thanh giữa các nhóm bệnh nhân theo mật độ xương tại các vị trí đo khác nhau ở nhóm bệnh thận mạn GĐ 3−5 **.90**
Bảng 3.22. So sánh nồng độ Klotho huyết thanh giữa các nhóm bệnh nhân theo mật độ xương tại các vị trí đo khác nhau ở nhóm LMCK..... **91**
Bảng 3.23. Tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với mật độ xương và T-score tại các vị trí đo theo nhóm bệnh..... **92**
Bảng 3.24. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến giữa nồng độ Klotho huyết thanh và mật độ xương, T-score tại các vị trí đo theo nhóm bệnh..... **92**
Bảng 3.25. Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa nồng độ Klotho huyết thanh và tình trạng loãng xương theo nhóm bệnh..... **93**
Bảng 3.26. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu **93**
Bảng 3.27. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu **95**
Bảng 3.28. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ..... **96**
Bảng 3.29. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ..... **98**

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố số lượng rối loạn khoáng xương ở các nhóm nghiên cứu.....**76**
Biểu đồ 3.2. Nồng độ Klotho huyết thanh theo nhóm nghiên cứu.....**79**
Biểu đồ 3.3. Nồng độ Klotho huyết thanh của đối tượng nghiên cứu.....**80**
Biểu đồ 3.4. Nồng độ Klotho ở nhóm LMCK theo thời gian lọc máu.....**81**
Biểu đồ 3.5. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ Klotho huyết thanh và ure máu ở nhóm bệnh thận mạn **82**
Biểu đồ 3.6. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ Klotho huyết thanh và MLCT ở nhóm bệnh thận mạn **82**
Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC của nồng độ Klotho huyết thanh trong phân biệt tình trạng giảm MLCT.....**83**
Biểu đồ 3.8. Nồng độ Klotho theo nồng độ 25(OH)D trong nhóm bệnh.....**85**
Biểu đồ 3.9. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ Klotho huyết thanh và PTH máu ở nhóm bệnh thận mạn. **88**
Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC của Klotho và PTH trong phân biệt giảm nồng độ canxi máu hiệu chỉnh (< 2,10 mmol/L).....**88**
Biểu đồ 3.11. Đường cong ROC của Klotho và PTH trong phân biệt tăng phospho máu (> 1,78 mmol/L) **89**
Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC của Klotho trong trong phân biệt.....**89**
Biểu đồ 3.13. Tương quan tuyến tính giữa Klotho và hemoglobin máu ở nhóm LMCK **97**
Biểu đồ 3.14. Tương quan tuyến tính giữa Klotho và thời gian lọc máu ở nhóm LMCK.....**97**
Biểu đồ 3.15. Tương quan tuyến tính giữa Klotho và thời gian phát hiện bệnh thận mạn ở nhóm LMCK **98**

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Tương tác giữa FGF23, PTH, vitamin D3, phospho trong bệnh thận mạn.....**11**
Hình 1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tái tạo xương **15**
Hình 1.3. Cấu trúc protein Klotho.....**18**
Hình 1.4. Cấu trúc gen và protein Klotho **18**
Hình 1.5. Các yếu tố điều hòa phiên mã và điều hòa theo xu hướng giảm Klotho huyết thanh **25**
Hình 1.6. Vai trò của Klotho và FGF23 trong cân bằng khoáng chất tại thận.....**26**
Hình 1.7. Vai trò của Klotho trong CKD-MBD.....**34**
Hình 2.1. Máy phân tích hóa sinh tự động AU5800 .....**47**
Hình 2.2. Máy xét nghiệm ELISA tự động 4 khay Immunomat (virion\serion).....**64**
Hình 2.3. Bộ hóa chất xét nghiệm Klotho huyết thanh do hãng Immuno-Biological Laboratories (IBL), Nhật Bản sản xuất **65**

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu **70**

MỞ ĐẦU

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Bệnh thận mạn (BTM) đã trở thành một trong các vấn đề sức khỏe được quan tâm hàng đầu trong thế kỷ 21. Số lượng bệnh nhân (BN) mắc BTM ngày càng gia tăng, ước tính có khoảng 843,6 triệu người mắc BTM trên toàn thế giới vào năm 2017. Tỷ lệ BTM từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 ở những người từ 20 tuổi trở lên là 10,4% ở nam giới và 11,8% ở phụ nữ. Bệnh thận mạn thường gặp ở người cao tuổi do mức lọc cầu thận (MLCT) giảm khi tuổi càng cao, nữ giới nhiều hơn nam giới, đối tượng mắc bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp (THA), có thể liên quan đến chủng tộc, người Mỹ da đen có tỷ lệ mắc BTM cao gấp 3,7 lần so với người Mỹ da trắng. Các nghiên cứu (NC) của Tổ chức Gánh nặng Bệnh tật Toàn cầu (GBD: Global Burden of Disease) đã cho thấy BTM đã nổi lên như là một nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới. Tỷ lệ tử vong toàn cầu ở mọi lứa tuổi do BTM đã tăng 41,5% từ năm 1990 đến 2017 [49]. BTM là nguyên nhân gây giảm tuổi thọ đứng hàng thứ 19 vào năm 2013, đứng hàng thứ 13 vào năm 2016, đứng hàng thứ 12 vào năm 2017, và dự báo đứng hàng thứ 5 vào năm 2040 [88].

BTM có ảnh hưởng lớn đến sức khỏe của cộng đồng vì bệnh gây ra nhiều biến chứng như tăng huyết áp, giữ muối và nước, thiếu máu, bệnh lý tim mạch, toan chuyển hóa,...Một trong những biến chứng quan trọng của BTM đó là rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất do bệnh thận mạn (CKD-MBD: Chronic kidney disease–mineral and bone disorder). Theo Hướng dẫn năm 2006 của Tổ chức Toàn cầu Cải thiện Kết quả Bệnh Thận (KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes), CKD–MBD được định nghĩa là "một rối loạn hệ thống về chuyển hóa xương và khoáng chất do bệnh thận mạn biểu hiện bằng một trong ba hoặc kết hợp các yếu tố sau: (a) bất thường của chuyển hóa canxi, phospho, hormon tuyến cận giáp (PTH: Parathyroid Hormon) hoặc vitamin D; (b) những bất thường về tái tạo xương, khoáng hóa, thể tích, tăng trưởng tuyến tính hoặc sức mạnh của xương; hoặc (c) vôi hóa mạch máu hoặc mô mềm khác''[107]. CKD-MBD được xem là yếu tố góp phần đáng kể vào tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn, chủ yếu thông qua việc làm tăng nguy cơ tử vong do tim mạch - nguyên nhân hàng đầu trong nhóm bệnh nhân này [112]. Do đó, việc phát hiện sớm BTM và các biến chứng kèm theo, đặc biệt là CKD-MBD có ý nghĩa quan trọng để kiểm soát tiến triển bệnh và giảm gánh nặng y tế. Cơ chế

bệnh sinh của CKD–MBD không chỉ liên quan đến rối loạn bài tiết các chất khoáng mà còn gắn liền với sự suy giảm chức năng nội tiết của thận. Thận là một cơ quan nội tiết quan trọng, tiết ra các hormon như erythropoietin, renin, calcitriol và Klotho. Sự suy giảm chức năng nội tiết này trong BTM góp phần gây thiếu máu, rối loạn xương–khoáng và nhiều biến chứng hệ thống.

Trong bệnh thận mạn, suy giảm chức năng nội tiết có thể xuất hiện sớm, trước khi chức năng bài tiết bị suy giảm rõ rệt và được biểu hiện qua sự gia tăng creatinin huyết thanh. Trong khi các phương pháp điều trị hiện nay chủ yếu tập trung vào phục hồi chức năng bài tiết (lọc máu, ghép thận), vai trò nội tiết của thận – đặc biệt là Klotho – vẫn chưa được quan tâm đầy đủ. Do đó, Klotho được xem là một dấu ấn sinh học tiềm năng, có thể phản ánh sự suy giảm chức năng nội tiết của thận ở giai đoạn sớm, trước khi creatinin tăng rõ rệt.

Klotho được sản xuất chủ yếu từ tế bào biểu mô ống thận và tồn tại dưới dạng protein xuyên màng cũng như dạng hòa tan. Nó đóng vai trò là đồng thụ thể của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (FGF23: fibroblast growth factor 23), tham gia điều hòa chuyển hóa phospho và vitamin D [137]. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh giảm sớm ngay cả trước khi creatinin huyết thanh tăng, và mức giảm này liên quan đến sự tiến triển của BTM và các biến chứng như CKD-MBD [22],[113]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác không tìm thấy mối liên quan rõ ràng giữa Klotho với chức năng thận, CKD-MBD hoặc kết cục lâm sàng, khiến giá trị của Klotho trong phát hiện sớm, tiên lượng bệnh vẫn còn gây tranh luận [128],[152].

Mặc dù có nhiều nghiên cứu quốc tế đã khảo sát vai trò của Klotho trong bệnh thận mạn và CKD-MBD, kết quả vẫn chưa thống nhất và chưa đủ cơ sở để đưa ra khuyến cáo lâm sàng cụ thể. Các nghiên cứu trước đây thường hạn chế về cỡ mẫu, thiếu nhóm chứng, không bao quát đầy đủ các giai đoạn bệnh thận mạn, chủ yếu phân tích riêng lẻ trên nhóm BTM hoặc LMCK và hiếm khi so sánh trực tiếp giữa hai nhóm này. Đặc biệt, dữ liệu về mối liên hệ giữa Klotho huyết thanh và mật độ xương còn rất ít. Ở Việt Nam, nghiên cứu về CKD-MBD chủ yếu tập trung vào các chỉ số kinh điển như canxi, phospho, PTH và 25-hydroxyvitamin D, trong khi chưa có công bố nào đánh giá toàn diện Klotho và mật độ xương. Một nghiên cứu với cỡ mẫu hợp lý, bao quát các giai đoạn BTM, so sánh trực tiếp BTM, LMCK và nhóm chứng kèm đo mật độ xương là cần thiết để góp phần làm sáng tỏ vai trò của Klotho, bổ sung dữ liệu trong nước và định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo. Vì vậy, chúng tôi thực hiện

nghiên cứu với đề tài: **"Nghiên cứu nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan với một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn."**

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.1. Xác định nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5.

2.2. Phân tích mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với:

a) Mức lọc cầu thận ở nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu;

b) Một số yếu tố khoáng xương (canxi, phospho, PTH, 25-hydroxyvitamin D huyết thanh) và mật độ xương ở bệnh nhân nghiên cứu.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC

Nghiên cứu này cung cấp dữ liệu đầu tiên về nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn các giai đoạn và bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Việt Nam. Đây là thông tin có giá trị bổ sung cho cơ sở dữ liệu trong nước về Klotho – một dấu ấn sinh học tiềm năng trong bệnh thận mạn.

Ngoài ra, việc phân tích mối liên quan giữa Klotho huyết thanh với mức lọc cầu thận, một số yếu tố khoáng xương (canxi, phospho, PTH, 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] và mật độ xương) góp phần làm rõ hơn cơ chế bệnh sinh của rối loạn khoáng xương do bệnh thận mạn (CKD-MBD). Những kết quả này có thể hỗ trợ định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo về giá trị chẩn đoán sớm và tiên lượng của Klotho trong bệnh thận mạn.

4. Ý NGHĨA THỰC TIỄN

Kết quả nghiên cứu có thể giúp nhận diện sớm tình trạng giảm Klotho ở bệnh nhân bệnh thận mạn và gợi ý khả năng theo dõi tiến triển bệnh thông qua chỉ số này, đặc biệt trong các giai đoạn sớm khi chưa có biểu hiện lâm sàng rõ rệt.

Việc đánh giá đồng thời Klotho huyết thanh với các chỉ số khoáng xương (canxi, phospho, PTH, 25(OH)D và mật độ xương) có thể hỗ trợ nhận diện nguy cơ rối loạn khoáng xương và biến chứng tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn, từ đó góp phần định hướng biện pháp dự phòng hoặc can thiệp sớm. Ngoài ra, nghiên cứu cũng gợi ý những hướng đi mới trong việc tìm hiểu vai trò tiềm năng của Klotho trong quản lý CKD-MBD và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. BỆNH THẬN MẠN VÀ RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA XƯƠNG VÀ KHOÁNG CHẤT DO BỆNH THẬN MẠN

1.1.1. Chẩn đoán bệnh thận mạn và các biến chứng của bệnh thận mạn

1.1.1.1. Chẩn đoán bệnh thận mạn

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn

Theo hướng dẫn của KDIGO, 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 [81].

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

Thay đổi về cấu trúc của thận: các thương tổn hoặc hư hỏng trong cấu trúc thận có thể được phát hiện trực tiếp trên tiêu bản sinh thiết thận; hoặc được phát hiện gián tiếp thông qua các biểu hiện sau: hiện diện của albumin hoặc 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.

Chẩn đoán xác định BTM khi có 1 điều kiện trong số 2 nhóm điều kiện trên. Những bệnh nhân có chỉ dấu thương tổn hoặc hư hỏng ở thận kéo dài từ 3 tháng cũng được chẩn đoán là bệnh thận mạn mặc dù MLCT > 60 ml/phút/1,73m^2 diện tích cơ thể.

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn xác định bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 [81]

Tiêu chuẩn	Các đặc điểm của tiêu chuẩn
Chỉ dấu thương tổn hay hư hỏng ở thận (bất kỳ chỉ dấu nào tồn tại từ 3 tháng trở lên)	- Albumin niệu (AER ≥ 30 mg/24 giờ; ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]); - Bất thường trụ niệu - Rối loạn điện giải hoặc rối loạn khác do rối loạn ống thận - Các bất thường về mô học - Bất thường về cấu trúc trên hình ảnh học - Tiền sử ghép thận
Giảm MLCT	- MLCT < 60 mL/ phút/ 1,73m^2
AER: albumin niệu trong 24 giờ; ACR: tỷ số albumin niệu/creatinin niệu.	

Phân giai đoạn bệnh thận mạn

BTM được chia làm 5 giai đoạn dựa trên giá trị của MLCT tại thời điểm tương ứng. Giai đoạn 3 được chia thành 2 phân nhóm là giai đoạn 3A và giai đoạn 3B. Nhóm bệnh nhân lọc máu được phân loại là giai đoạn 5D (Dialysis), nhóm bệnh nhân ghép thận được phân loại từ giai đoạn 1T đến 5T (Transplantation) tùy theo MLCT (Bảng 1.2).

Bảng 1.2. Các giai đoạn của bệnh thận mạn [81]

Giai đoạn	Mô tả	MLCT (ml/phút/1,73m^2 da)
1	Tổn thương thận kèm MLCT bình thường hoặc tăng	≥ 90
2	Tổn thuơng thận kèm giảm nhẹ MLCT	60-89
3	Giảm vừa MLCT	30-59
	3A: giảm nhẹ đến vừa	45-59
	3B: giảm vừa đến nặng	30-44
4	Giảm nặng MLCT	15-29
5	Suy thận	< 15
T: nếu là thận ghép; D nếu lọc máu.		

Nguyên nhân của bệnh thận mạn

Nguyên nhân gây ra BTM cần được tìm hiểu kỹ vì nó có liên quan đến việc chẩn đoán và tiên lượng bệnh. Một số bệnh lý thận cần phải được điều trị chuyên sâu như tắc nghẽn đường tiết niệu, hội chứng thận viêm và/hoặc viêm cầu thận/viêm mạch máu, bệnh mạch máu thận, đa u tủy hoặc các bệnh toàn thân khác gây tổn thương thận. Bất kể nguyên nhân ban đầu của bệnh thận mạn là gì thì việc giảm MLCT kéo dài trong BTM có thể gây ra quá trình tăng lọc thích nghi của các nephron có chức năng còn lại, điều này có thể làm tổn thương thận hơn nữa và làm nặng thêm tình trạng BTM hiện có [121]. Các nguyên nhân của bệnh thận mạn có thể tóm tắt ở Bảng 1.3.

Bảng 1.3. Phân loại các nguyên nhân gây bệnh thận mạn [81]

	Bệnh hệ thống ảnh hưởng tới thận	Bệnh thận nguyên phát (không có bệnh hệ thống kèm theo)
Bệnh cầu thận	Đái tháo đường, bệnh tự miễn hệ thống, nhiễm khuẩn hệ thống, thuốc, ung thư (bao gồm amyloidosis)	Viêm cầu thận tăng sinh ổ, có hình liềm hoặc xơ hóa cầu thận ổ - đoạn, bệnh thận màng, bệnh thận thay đổi tối thiểu.

	Bệnh hệ thống ảnh hưởng tới thận	Bệnh thận nguyên phát (không có bệnh hệ thống kèm theo)
Bệnh lý kẽ - ống thận	Nhiễm trùng hệ thống, tự miễn, sarcoidosis, thuốc, urate, độc tố môi trường (chì, acid aristolochic), ung thư (myeloma)	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, sỏi thận, tắc nghẽn, bệnh lý ống thận nguyên phát (như hội chứng Fanconi, toan hóa ống thận, hoại tử ống thận cấp...)
Bệnh mạch máu	Xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ, thuyên tắc do cholesterol, viêm mạch hệ thống, huyết khối vi mạch	Loạn sản xơ cơ, viêm mạch thận giới hạn
Bệnh lý di truyền và nang	Bệnh thận đa nang, hội chứng Alport, bệnh Fabry	Loạn sản thận, bệnh nang tủy thận, bệnh tế bào có chân

Phân tầng nguy cơ bệnh thận mạn

BTM được phân thành 6 nhóm nguy cơ dựa trên MLCT (G1-G5) và được bổ trợ thêm 3 nhóm nguy cơ dựa vào tỷ số albumin niệu/creatinin niệu (ACR) (A1-A3) (Bảng 1.4.). Việc phân tầng nguy cơ này giúp tối ưu hóa trong việc điều trị và chăm sóc bệnh nhân BTM.

Bảng 1.4. Phân tầng nguy cơ tiến triển của bệnh thận mạn đến giai đoạn cuối [81]

Tiên lượng về tiến triển của bệnh thận mạn dựa vào MLCT và Albumin niệu theo KDIGO 2012				**Tiêu chuẩn Albumin niệu/Creatinin niệu**		
				A1	**A2**	**A3**
				<30 mg/g	30–300 mg/g	>300 mg/g
				<3 mg/mmol	3–30 mg/mmol	>30 mg/mmol
MLCT (mL/ph/1,73m^2)	G1	Bình thường hoặc cao	≥ 90			
	G2	Giảm nhẹ	60–89			
	G3A	Giảm nhẹ đến vừa	45–59			
	G3B	Giảm vừa đến nặng	30–44			
	G4	Giảm nặng	15–29			
	G5	Suy thận	≤ 15			

Màu xanh lá cây tương ứng với nguy cơ thấp (nếu không có dấu hiệu nào khác của bệnh thận cũng như BTM). Màu vàng tương ứng với nguy cơ mức độ vừa. Màu cam tương ứng với nguy cơ cao. Màu đỏ tương ứng với nguy cơ rất cao. Màu đỏ sẫm tương ứng nguy cơ ở mức cao nhất. Tất cả bệnh nhân bị BTM giai đoạn 4 trở lên và/hoặc có albumin niệu cao (mức A3) nên được bác sĩ chuyên khoa Thận theo dõi.

1.1.1.2. Biến chứng của bệnh thận mạn

BTM tiến triển có liên quan đến một số biến chứng, MLCT càng thấp thì tỷ lệ biến chứng càng tăng. Những biến chứng này góp phần gây ra tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao và chất lượng cuộc sống kém. Bao gồm các biến chứng chính sau đây:

Tăng huyết áp

Tăng huyết áp (THA) là biến chứng phổ biến ở bệnh nhân bệnh thận mạn, gặp ở khoảng 65–85% trường hợp và có xu hướng gia tăng khi chức năng thận giảm [31]. Khác với tăng huyết áp nguyên phát thường không rõ nguyên nhân, tăng huyết áp trong bệnh thận mạn là THA thứ phát, xuất phát từ các rối loạn sinh lý bệnh do tổn thương thận và mất cân bằng điều hòa thể dịch – mạch máu. Các cơ chế chính bao gồm giữ muối và nước, tăng hoạt hệ thần kinh giao cảm, cũng như rối loạn chức năng nội mô. Đây là một biến chứng đặc biệt đáng lo ngại vì không chỉ làm tăng tốc độ tiến triển của bệnh thận mà còn làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch và tử vong ở người bệnh. Việc phát hiện và kiểm soát huyết áp ở mức tối ưu có thể mang lại lợi ích trực tiếp cho bệnh nhân [18]. Các hướng dẫn đồng thuận khuyến nghị duy trì huyết áp dưới 120/80 mmHg ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa ghép thận, và dưới 130/80 mmHg ở bệnh nhân sau ghép thận [54]. Kiểm soát tốt biến chứng tăng huyết áp ở bệnh nhân BTM bằng thuốc, thay đổi lối sống (giảm cân, hạn chế muối,..) là một trong những biện pháp làm chậm tiến triển BTM.

Biến chứng tim mạch

Biến chứng tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân BTM. Tỷ lệ mắc và mức độ nặng của các biến cố tim mạch tăng dần khi chức năng thận suy giảm. Ví dụ, nguy cơ tử vong do nguyên nhân tim mạch cao hơn 8,1 lần ở bệnh nhân BTM giai đoạn G5A3 (MLCT <15 ml/phút/1,73 m^2 và tỉ lệ albumin niệu/creatinin niệu >300 mg/g) so với quần thể đối chứng không mắc bệnh thận [94]. Tăng huyết áp là biến chứng thường gặp của bệnh thận mạn, đồng thời là yếu tố nguy cơ hàng đầu thúc đẩy phì đại thất trái, suy tim, bệnh mạch vành và đột tử. Các biến chứng tim mạch ở bệnh nhân BTM thường bao gồm phì đại và rối loạn chức năng thất trái, bệnh mạch vành và xơ vữa động mạch sớm, bệnh van tim do vôi hóa, bệnh mạch máu ngoại biên và đột tử do tim. Những rối loạn này thường phối hợp và tương tác lẫn nhau, góp phần làm tăng đáng kể nguy cơ tử vong do tim mạch ở bệnh nhân BTM. Việc điều trị các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống như tăng cholesterol và kiểm soát huyết áp cho thấy có hiệu quả ở bệnh nhân BTM, đặc biệt BTM từ giai đoạn 1

đến 3. Tuy nhiên, cần xem xét cả các yếu tố liên quan đến BTM như rối loạn chuyển hóa khoáng chất và xương, vốn góp phần vào bệnh cơ tim và bệnh mạch máu [63]. Việc kiểm soát và quản lý tốt các yếu tố trên bên cạnh các yếu tố nguy cơ truyền thống có thể góp phần làm giảm gánh nặng bệnh tim mạch ở BTM.

Thiếu máu

Thiếu máu do bệnh thận mạn là dạng thiếu máu đẳng sắc – đẳng bào, thường gặp ở bệnh nhân BTM và liên quan đến tiên lượng xấu cũng như tăng nguy cơ tử vong. Nguyên nhân chính là thiếu hụt erythropoietin nặng do thận giảm sản xuất, kết hợp với tình trạng viêm mạn và thiếu sắt chức năng. Chẩn đoán dựa trên công thức máu, tiêu bản máu ngoại vi và các xét nghiệm loại trừ nguyên nhân khác như thiếu vitamin B12, folate hay rối loạn chuyển hóa sắt. Điều trị chủ yếu bao gồm sử dụng thuốc kích thích tạo hồng cầu và bổ sung sắt. Các hướng dẫn hiện nay đã được cập nhật đáng kể, với nhiều liệu pháp mới đang được nghiên cứu, nhấn mạnh vai trò phối hợp đa chuyên khoa trong chăm sóc bệnh nhân để tối ưu hóa kết quả điều trị [52].

Giữ muối và nước

Trong BTM giai đoạn 4 đến 5, và có thể ở giai đoạn 3, thận mất khả năng điều hòa cân bằng natri, dẫn đến tình trạng thừa hoặc thiếu natri. Trong thực hành lâm sàng, thừa natri kèm theo giữ nước là tình trạng phổ biến nhất, dù tỷ lệ chính xác chưa rõ [83]. Tình trạng này góp phần gây phù, tăng huyết áp và bệnh tim mạch, đặc biệt là phì đại thất trái, có thể dẫn đến rối loạn chức năng tim. Điều trị bao gồm kiểm soát lượng dịch, hạn chế muối và sử dụng thuốc lợi tiểu như thiazide và lợi tiểu quai để giảm phù và cải thiện kết cục tim mạch.

Toan chuyển hóa và rối loạn điện giải

Toan chuyển hóa xảy ra khi thận không thể bài tiết lượng axit dư thừa, dẫn đến nồng độ axit trong cơ thể tăng lên. Ở giai đoạn đầu của BTM, tình trạng này có thể xuất hiện mà không giảm bicarbonate huyết tương nhờ các hệ đệm của cơ thể [89]. Việc điều trị bằng liệu pháp kiềm hóa có thể có lợi, nhưng cũng cần thận trọng vì ảnh hưởng đến lượng natri và kali trong máu. Các thuốc chứa kiềm không có natri và kali hiện đang được phát triển, tuy nhiên giá thành còn cao. Việc sử dụng natri bicarbonate để điều trị nhiễm toan chuyển hóa có triệu chứng ở bệnh nhân BTM tiến triển được xem là phù hợp với điều kiện hiện tại.Toan chuyển hóa mãn tính có thể gây ra dị hóa cơ xương, giảm nhạy cảm với hormon và thúc đẩy tiến triển của BTM.

Hội chứng tăng ure huyết

Hội chứng tăng ure huyết bao gồm nhiều triệu chứng như chán ăn, mệt mỏi, suy nhược, ngứa, buồn nôn, hội chứng chân không yên, rối loạn giấc ngủ và rối loạn chức năng tình dục. Ngứa là triệu chứng phổ biến và có thể ảnh hưởng xấu đến chất lượng cuộc sống. Nguyên nhân gây ngứa chưa rõ nhưng có thể do tích tụ các chất độc urê huyết cụ thể trong da. Cần phân biệt ngứa do tăng ure huyết với ngứa trong các bệnh lý khác. Điều trị bao gồm liệu pháp tại chỗ, thuốc kháng histamine, gabapentin và chất điều biến thụ thể opioid [27]. Điều trị cường cận giáp và tăng phosphate máu có thể có hiệu quả trong việc giảm ngứa ở một số bệnh nhân. Hội chứng chân không yên là một chẩn đoán lâm sàng gặp trong BTM. Cả ngứa và hội chứng chân không yên đều liên quan đến rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, chất lượng cuộc sống kém, tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong cao hơn. Triệu chứng của hội chứng chân không yên có thể giảm bớt bằng cách tập thể dục, dùng các thuốc như gabapentin, thuốc điều biến dopaminergic, thuốc chống trầm cảm serotonin và lithium.

Rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất do bệnh thận mạn

Các biến chứng rối loạn xương và khoáng chất do các biến đổi bệnh lý trong BTM gây ra là biến chứng quan trọng của BTM, ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong và chất lượng cuộc sống của nhiều bệnh nhân BTM. Biến chứng này sẽ được đề cập chi tiết trong phần sau.

1.1.2. Rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất do bệnh thận mạn

1.1.2.1. Định nghĩa rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất do bệnh thận mạn

Mối liên hệ giữa bệnh thận và các bất thường về xương đã được ghi nhận từ năm 1883, khi Lucas đề xuất thuật ngữ “bệnh còi xương do thận” để mô tả tình trạng bệnh nhân có albumin niệu kèm biến dạng xương. Đến năm 1930, Bauer và cộng sự đã phát hiện mối liên quan giữa tổn thương xương (viêm xương xơ hóa) và tuyến cận giáp sau khi nghiên cứu 88 bệnh nhân bị rối loạn nội tiết về xương. Bảy năm sau, Albright và cộng sự cho rằng các bệnh nhân BTM với tình trạng tăng phosphate và giảm canxi trong máu có nguy cơ cao bị tăng sản tuyến cận giáp và viêm xương xơ hóa. Vào những năm 1940, thuật ngữ “loạn dưỡng xương do thận” được sử dụng để thay thế cho "bệnh còi xương do thận" [141].

Sự ra đời của “Giả thuyết đánh đổi” (tác giả Bricker và Slatopolsky) đã giải thích loạn dưỡng xương do thận là hậu quả của mất nephron, dẫn đến tăng PTH để

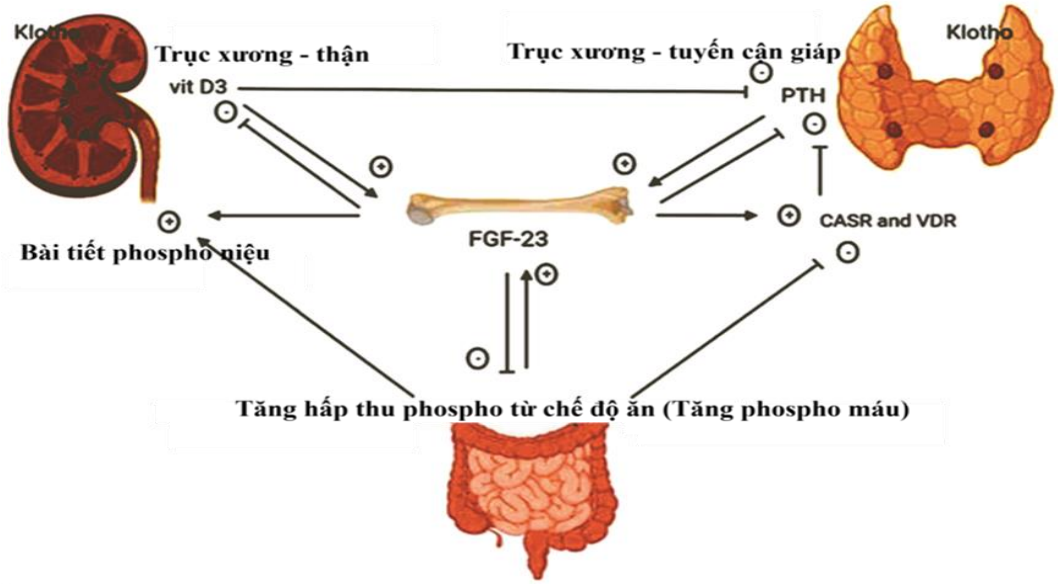
bù trừ tăng phosphate máu. Trong những năm 1960–1970, viêm xương xơ hóa và loạn dưỡng xương hỗn hợp phổ biến ở BTM giai đoạn cuối, trong khi nhuyễn xương hiếm gặp. Khi lọc máu trở nên phổ biến, nhuyễn xương tăng do nhiễm độc nhôm từ nước máy và sử dụng thuốc gắn phosphate chứa nhôm, với biểu hiện thiếu máu hồng cầu nhỏ và bệnh não kèm theo. Tình trạng này giảm nhờ cải thiện hệ thống nước lọc và hạn chế thuốc gắn phosphate chứa nhôm.

Năm 2003, Tổ chức National Kidney Foundation đề xuất định nghĩa loạn dưỡng xương do thận là một nhóm các rối loạn xương xuất hiện hoặc nặng hơn do BTM, dẫn đến yếu xương và gãy xương, rối loạn chuyển hóa khoáng chất và các biểu hiện ngoài xương [46]. Định nghĩa này không được chấp nhận trên toàn cầu. Hội nghị đồng thuận của KDIGO lần thứ hai vào năm 2005 đã đưa ra thuật ngữ CKD-MBD được chấp thuận rộng rãi hơn, đây là một tình trạng rối loạn hệ thống về chuyển hóa xương và khoáng chất do BTM biểu hiện bằng một hoặc kết hợp các yếu tố: (1) bất thường về chuyển hóa canxi, phospho, PTH hoặc vitamin D; (2) bất thường về chu chuyển xương, khoáng hóa, khối lượng xương, tăng trưởng tuyến tính hoặc sức mạnh của xương; hoặc (3) vôi hóa mạch máu hoặc mô mềm khác [107]. Định nghĩa đã cung cấp một chuẩn mực hợp lý để so sánh các nghiên cứu trong lĩnh vực này.

1.1.2.2. Rối loạn chuyển hóa khoáng xương do bệnh thận mạn

CKD–MBD thường bắt đầu sớm trong tiến trình của BTM, nhưng rối loạn này trở nên rõ ràng khi MLCT giảm xuống dưới 45–50 mL/phút/1,73 m^2 da với biểu hiện cường cận giáp thứ phát, tăng phosphate máu, hạ canxi máu và tình trạng này ngày càng xấu khi BTM tiến triển (giai đoạn 3B–5) [43]. Năm 1960, Bricker và cộng sự đã đưa ra "giả thuyết nephron nguyên vẹn", giả thuyết này cho rằng số lượng nephron giảm dần trong bệnh thận mạn, nhưng các nephron còn lại sẽ hoạt động bù trừ cho các nephron bị tổn thương và duy trì cân bằng nội môi của chất tan. Hoạt động bù trừ bao gồm sự gia tăng MLCT của mỗi nephron, giảm tái hấp thu và tăng bài tiết ở ống thận, điều này có thể gây ra một số hậu quả bất lợi như bất thường urê máu và CKD-MBD ("giả thuyết đánh đổi"). Thực tế, MLCT giảm dần dẫn đến giảm đào thải phosphate qua nước tiểu nhưng nồng độ phosphate huyết thanh có thể duy trì ở mức bình thường cho đến các giai đoạn tiến triển của BTM bởi vì có sự gia tăng bù trừ của PTH và FGF23, hai hormon quan trọng liên quan đến việc điều hòa hoạt động bài tiết phosphate của thận [32]. Việc xác định FGF23 và đồng thụ thể Klotho của nó đã dẫn đến một quan điểm mới về "giả thuyết đánh đổi". FGF23 có cả lợi ích ngắn

hạn (giảm nồng độ phosphate trong huyết thanh) và tác dụng lâu dài (tham gia vào quá trình phát triển cường cận giáp thứ phát)



Hình 1.1. Tương tác giữa FGF23, PTH, vitamin D3, phospho trong bệnh thận mạn [58]

Sự bài tiết FGF23 được kích thích bởi mức tăng PTH, calcitriol ($1,25(OH)_2D_3$) và phospho từ chế độ ăn. Mặt khác, FGF23 ức chế bài tiết PTH, làm giảm nồng độ $1,25(OH)_2D_3$, giảm hấp thu phospho ở ruột, ức chế tái hấp thu phospho ở ống lượn gần dẫn đến tăng thải phospho qua nước tiểu. Hơn nữa, $1,25(OH)_2D_3$ ức chế PTH và tăng phosphate máu làm giảm độ nhạy của thụ thể cảm nhận canxi (CaSR: Calcium-Sensing Receptor), ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình tổng hợp PTH.

Tăng nồng độ phosphate trong máu

Tăng phosphate máu là yếu tố đóng vai trò then chốt trong BTM. Các chất đồng vận chuyển phosphate phụ thuộc natri như NaPi-2a, NaPi-2b và NaPi-2c giúp kiểm soát lượng phosphate hấp thu ở ruột và tái hấp thu ở thận. Khi nồng độ phosphate trong máu thấp, NaPi-2b ở ruột sẽ tăng cường hấp thu phosphate từ thực phẩm, còn NaPi-2a và NaPi-2c ở thận sẽ tái hấp thu phosphate đã được lọc qua cầu thận, hạn chế lượng bài tiết qua nước tiểu. Hoạt động của các kênh này được điều chỉnh bởi nồng độ phosphate trong máu và một số hormon khác [72]. Các hormon chính điều chỉnh cân bằng phosphate là phức hợp FGF23/Klotho và PTH . Trong giai đoạn đầu của BTM, cơ thể điều chỉnh bằng cách tăng bài tiết hormon PTH và FGF23 để duy trì mức phosphate huyết thanh bình thường. Tuy nhiên, MLCT giảm dưới 30-40 mL/phút/1,73 m^2 da, nồng độ FGF23 tăng cao nhưng không đủ để kiểm soát

phosphate, dẫn đến tăng phosphate máu. Tăng phosphate máu kéo theo giảm canxi máu, giảm tổng hợp $1,25(OH)_2D_3$ và tăng biểu hiện gen PTH, góp phần gây ra cường cận giáp. Ngoài ra, nồng độ phosphate cao còn ức chế CaSR trên tuyến cận giáp, làm tăng sự ổn định của PTH mRNA, từ đó tăng sản xuất PTH.

Giảm tác dụng của calcitriol

Calcitriol hay 1α,25-dihydroxyvitamin D3 là dạng hoạt động của vitamin D, được tổng hợp ở ống lượn gần của thận bởi 1-α-hydroxylase (CYP27B1), men này xúc tác quá trình hydroxyl hóa 25(OH)D. Calcitriol bị phân hủy bởi 24-hydroxylase (CYP24A1) chuyển đổi $1,25(OH)_2D_3$ thành các chất chuyển hóa không hoạt động. Sự tổng hợp 1-α-hydroxylase được kích thích bởi hạ canxi máu và PTH, trong khi sự tổng hợp của 24-hydroxylase tăng lên khi có tăng phosphate máu và FGF23.Trong BTM, FGF23 và phosphate tăng dẫn đến giảm nồng độ calcitriol. Giảm calcitriol dẫn đến giảm khả năng hấp thu phosphate và canxi tại ruột, gây hạ canxi máu, kích thích tuyến cận giáp sản xuất thêm PTH. Đồng thời, khi nồng độ calcitriol giảm dẫn đến giảm hoạt động của thụ thể vitamin D (VDR: Vitamin D Receptor) và CaSR trên tuyến cận giáp, dẫn đến tăng sản xuất PTH và cường cận giáp. Calcitriol kích thích sản xuất FGF23 trong xương, nhưng khi BTM tiến triển, cơ thể không còn đáp ứng tốt với FGF23.

Mất cân bằng canxi

Trong BTM, khi chức năng thận suy giảm, khả năng bài tiết canxi qua nước tiểu cũng giảm. Đồng thời, nồng độ $1,25(OH)_2D_3$ giảm dần làm giảm hấp thu canxi từ ruột, khiến cơ thể phụ thuộc vào lượng canxi cung cấp từ chế độ ăn uống. Cần duy trì cân bằng canxi trung tính trong suốt các giai đoạn của BTM, vì thiếu canxi có thể dẫn đến mất xương quá mức và cường cận giáp thứ phát và thừa canxi có thể đẩy nhanh quá trình vôi hóa mạch máu và mô mềm [108]. Các nghiên cứu đã cho thấy lượng canxi nhập trung bình hàng ngày từ 800 -1000 mg [130].

Vai trò của FGF23

Phần lớn FGF23 do tạo cốt bào và cốt bào tổng hợp để đáp ứng với tình trạng tăng phosphate máu hoặc khi có tăng nồng độ $1,25(OH)_2D_3$ hoặc tăng PTH. Các yếu tố điều hòa quá trình tổng hợp và bài tiết FGF23 bao gồm canxi ion hóa, giảm lắng đọng sắt, hệ thống renin–angiotensin–aldosterone, stress oxy hóa và viêm. FGF23 hoạt động thông qua gắn kết với thụ thể của nó (FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor) với sự tham gia của đồng thụ thể Klotho, giúp tăng ái lực của FGF23 với FGFR. Ở

thận, FGF23 làm giảm tái hấp thu phosphate và thúc đẩy bài tiết phosphate qua nước tiểu bằng cách ức chế các chất đồng vận chuyển phosphate phụ thuộc natri (NaPi2a, NaPi2c) tại ống lượn gần [60], FGF23 còn làm tăng tái hấp thu canxi và natri bằng cách kích hoạt kênh ion chọn lọc canxi TRPV5 (Transient Receptor Potential Vanilloid 5) và chất đồng vận chuyển natri-clorua tại tế bào biểu mô ống lượn xa [47]. Trong giai đoạn đầu của BTM, FGF23 đóng vai trò bảo vệ vì nó kích hoạt các hệ thống cân bằng khoáng chất để đưa lượng phosphate trong máu trở về bình thường. FGF23 được chứng minh tăng sớm hơn PTH huyết thanh và là yếu tố dự báo tiến triển nhanh đến BTM giai đoạn cuối [69], [44] . FGF23 cũng ức chế tổng hợp và phân hủy $1,25(OH)_2D3$ bằng cách ức chế 1-α-hydroxylase và kích thích 24-hydroxylase. FGF23 kích hoạt hệ thống renin–angiotensin–aldosterone (RAAS) một cách gián tiếp, chủ yếu thông qua ức chế tổng hợp $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol). Sự giảm calcitriol làm mất đi tác dụng ức chế lên renin, từ đó tăng tiết renin, kích hoạt RAAS, dẫn đến tăng angiotensin II và aldosterone. Ở tuyến cận giáp, FGF23 ức chế sản xuất và bài tiết PTH, kích hoạt CaSR và tăng biểu VDR, góp phần ức chế tiết PTH [20]. Tại ruột, FGF23 làm giảm sự hấp thu phosphate bằng cách ức chế hoạt động của chất vận chuyển NaPi2b và gián tiếp thông qua việc giảm nồng độ $1,25(OH)_2D3$ trong huyết thanh, từ đó tạo ra sự cân bằng phosphate âm. Tóm lại, ở BTM, nồng độ FGF23 cao làm giảm tình trạng tăng phosphate máu, giảm nồng độ vitamin D hoạt động, ức chế tổng hợp và bài tiết PTH.

Vai trò của Klotho

Klotho là một protein xuyên màng, đóng vai trò đồng thụ thể của FGF23. Tầm quan trọng của Klotho đã được chứng minh ở chuột khi thiếu Klotho có kiểu hình tương tự như chuột thiếu FGF23, với các đặc điểm lão hóa sớm, vôi hóa mạch máu, thay đổi chuyển hóa canxi/phosphate với tăng phosphate máu và giảm tuổi thọ [62]. Rối loạn trục FGF23-Klotho đặc trưng bởi nồng độ Klotho thấp và FGF23 cao, đã được ghi nhận là một đặc điểm ban đầu của BTM. Trong giai đoạn tiến triển của BTM, mặc dù nồng độ FGF23 tăng cao để cố gắng kiểm soát tình trạng phosphate máu, nhưng hiệu quả điều hòa phosphate vẫn bị suy giảm. Nguyên nhân chủ yếu là do sự thiếu hụt Klotho [20]. Klotho đóng vai trò thiết yếu trong cân bằng nội môi khoáng chất thông qua tương tác với các dấu ấn khác của CKD-MBD (PTH, phosphate, FGF23 và $1,25(OH)_2D3$). Ngoài ra, Klotho còn được gọi là protein điều hòa canxi, phosphate vì có khả năng thải phosphate và ngăn ngừa mất canxi qua nước tiểu. Do đó, thiếu Klotho sẽ dẫn đến rối loạn chuyển hóa khoáng chất, cường cận giáp

thứ phát, vôi hóa mạch máu và phì đại cơ tim [59], trong khi sử dụng Klotho ngoại sinh có thể cải thiện hoặc ngăn chặn sự phát triển của CKD-MBD. Vai trò của Klotho sẽ được trình bày cụ thể hơn trong phần sau của luận án.

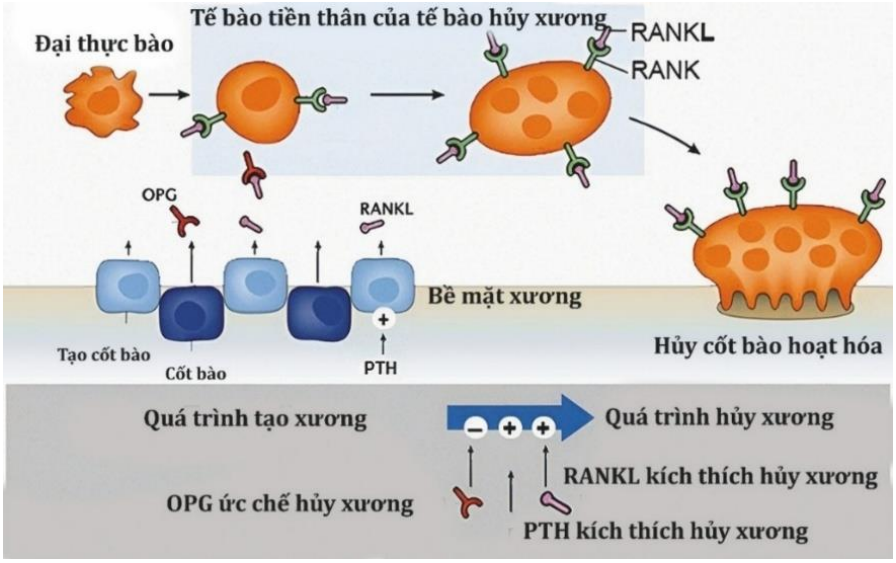
Cường cận giáp thứ phát

Cường cận giáp thứ phát trong bệnh thận mạn tiến triển là hậu quả của rối loạn cân bằng khoáng chất, bao gồm tăng phosphate máu, hạ canxi máu và giảm $1,25(OH)_2D_3$, dẫn đến tăng tiết PTH. Mặc dù FGF23 có vai trò ức chế tiết PTH thông qua phức hợp FGFR–Klotho tại tuyến cận giáp, hiệu quả này bị suy giảm do thiếu Klotho, trong khi hạ canxi máu làm giảm hoạt hóa thụ thể cảm nhận canxi (CaSR), góp phần duy trì tăng tiết PTH. PTH làm tăng tái hấp thu canxi và tăng bài tiết phosphate tại thận, kích thích hủy xương huy động canxi và phosphate, đồng thời tăng giải phóng FGF23 từ tế bào xương; ngược lại với FGF23, PTH kích thích hoạt động 1-α-hydroxylase, làm tăng tổng hợp $1,25(OH)_2D_3$ và tăng hấp thu canxi, phosphate tại ruột. Tăng tiết PTH kéo dài gây bệnh xương chu chuyển cao, làm tăng nồng độ canxi và phosphate huyết thanh và góp phần vào vôi hóa lớp trung mạc mạch máu thông qua viêm tại chỗ, stress oxy hóa và sự chuyển đổi kiểu hình của tế bào cơ trơn mạch máu sang dạng giống tạo cốt bào, kèm theo giải phóng các túi chất nền (matrix vesicles) và lắng đọng hydroxyapatite trong thành mạch [57].

1.1.2.3. Rối loạn xương do thận

Loạn dưỡng xương do thận (Renal osteodystrophy)

Quá trình tái tạo xương xảy ra liên tục trong cơ thể nhằm duy trì sự chắc khỏe và ổn định của xương. Quá trình này gồm hai giai đoạn là hủy xương và tạo xương, hai giai đoạn này được điều tiết bởi sự tương tác giữa các tế bào xương và nhiều yếu tố như phối tử hoạt hóa thụ thể nhân kappa B (RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand), osteoprotegerin (OPG) và PTH. Tế bào tạo xương (tạo cốt bào, cốt bào) tiết ra RANKL, yếu tố này gắn với các thụ thể RANK nằm trên các tế bào tiền chất của hủy cốt bào (tế bào hủy xương), tạo thành các hủy cốt bào ở trạng thái hoạt hóa, giúp tiêu hủy xương và giải phóng canxi vào máu. Để duy trì cân bằng, cốt bào còn tiết ra OPG để cạnh tranh với RANKL trong việc gắn kết với RANK giúp ức chế quá trình hủy xương. PTH kích thích tế bào tạo xương bài tiết RANKL, gián tiếp thúc đẩy hủy xương để duy trì nồng độ canxi máu. Trong BTM, có sự thay đổi nồng độ các chất như PTH, vitamin D, canxi,…gây ra loạn dưỡng xương do thận.



Hình 1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tái tạo xương [53]

Loạn dưỡng xương do thận, một thành phần của CKD–MBD, mô tả các bất thường về cấu trúc xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn, đặc biệt giai đoạn muộn. Tình trạng này làm tăng nguy cơ gãy xương và liên quan đến biến cố tim mạch. Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán là sinh thiết xương, với hệ thống phân loại TMV dựa trên chu chuyển xương (Turnover), khoáng hóa (Mineralization) và thể tích xương (Volume) (Bảng 1.5). Các thể chính gồm: (1) bệnh xương chu chuyển cao do cường cận giáp thứ phát; (2) bệnh xương bất động với chu chuyển thấp, thường gặp ở bệnh nhân lọc máu; (3) nhuyễn xương với rối loạn khoáng hóa; (4) thể hỗn hợp; và (5) thiểu xương, loãng xương. Ngoài ra, một số bất thường khác như nhiễm toan mạn tính và amyloidosis do β2-microglobulin cũng có thể gặp [107].

Bảng 1.5. Hệ thống phân loại TMV [107]

Chu chuyển xương (T)	Khoáng hóa (M)	Thể tích (V)
Thấp	Bình thường	Thấp
Trung bình	Bất thường	Trung bình
Cao		Cao

Mật độ xương, loãng xương và bệnh thận mạn

BTM làm tăng nguy cơ gãy xương [138], chủ yếu do các rối loạn chuyển hóa xương trong BTM tiến triển như tăng phosphate, cường cận giáp thứ phát, toan chuyển hóa, tăng FGF23, tăng sclerostin, cùng với các yếu tố nguy cơ kèm theo như nguy cơ té ngã cao do giảm khối cơ, sử dụng glucocorticoid, rối loạn hormon sinh dục, tăng

prolactin máu, dinh dưỡng kém, thiếu vitamin D và hạn chế vận động. Trong thực hành lâm sàng, Công cụ đánh giá nguy cơ gãy xương (FRAX: Fracture Risk Assessment Tool) có thể được sử dụng để đánh giá nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân BTM; ở bệnh nhân BTM giai đoạn 3A–5 có tiền sử hoặc nguy cơ té ngã cao, cần điều chỉnh nguy cơ gãy xương lên mức cao hơn [104].

Đo mật độ xương bằng hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA) là phương pháp được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) công nhận là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán loãng xương, với độ chính xác cao, liều tia thấp và thời gian thực hiện ngắn, cho phép đánh giá mật độ xương tại nhiều vị trí. Tuy nhiên, DXA chỉ đo mật độ xương theo diện tích, không phản ánh cấu trúc vi mô và có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoài xương như vôi hóa mạch máu, thoái hóa cột sống hoặc sự hiện diện của vật kim loại gần vùng đo, dẫn đến tăng mật độ xương giả tạo. DXA có giá trị trong đánh giá nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân BTM có MLCT ≥ 30 mL/phút/1,73 m² và có yếu tố nguy cơ gãy xương; ở bệnh nhân BTM nặng hơn, chỉ nên áp dụng ở các trường hợp chọn lọc không có CKD-MBD rõ ràng. Các kỹ thuật vi mô như chụp cắt lớp vi tính với độ phân giải siêu nhỏ (Micro-Computed Tomography) và chụp cộng hưởng từ vi mô (Micro-Magnetic Resonance Imaging) có thể đánh giá chi tiết hơn nhưng hiện vẫn chưa phổ biến ở dân số BTM [106].

Khuyến cáo KDIGO 2017 về chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất do BTM đã thay đổi, điều chỉnh so với khuyến cáo KDIGO 2009 (tiểu mục 3.2.1) khi đề nghị đo mật độ xương ở bệnh nhân BTM giai đoạn G3A–G5D có rối loạn chuyển hóa xương – khoáng chất và/hoặc nguy cơ loãng xương, nếu kết quả ảnh hưởng đến quyết định điều trị (mức chứng cứ 2B). Sự thay đổi này dựa trên bằng chứng cho thấy mật độ xương thấp đo bằng DXA có thể dự đoán nguy cơ gãy xương ở BTM, đồng thời tạo cơ sở cho việc sử dụng thuốc chống loãng xương trong bối cảnh sinh thiết xương không thể thực hiện thường quy như trước đây [82].

1.1.2.4. Vôi hóa ngoài xương

Vôi hóa mạch máu phổ biến ở những bệnh nhân BTM, đặc biệt là bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Biến chứng này có thể làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong. Tỷ lệ vôi hóa mạch máu được phát hiện qua chụp cắt lớp vi tính là trên 80% ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ [153] và dao động từ 47 đến 83% ở những bệnh nhân BTM chưa lọc máu chu kỳ với MLCT ước tính < 60 mL/ph/1,73 m^2 [71]. Một báo cáo tổng

quan từ 30 nghiên cứu trong thời gian 20 năm cho thấy tỷ lệ vôi hóa mạch máu không có nhiều thay đổi qua các thập kỷ [140].

Hai dạng chính gồm vôi hóa lớp trung mạc và lớp nội mạc. Vôi hóa trung mạc thường gặp hơn, liên quan đến tăng phosphate, canxi và cường cận giáp, gây chuyển dạng tế bào cơ trơn mạch máu thành kiểu hình tạo xương và lắng đọng canxi–phosphate [75] . Vôi hóa nội mạc thường xảy ra trên nền xơ vữa động mạch và có thể bị làm trầm trọng thêm trong bối cảnh rối loạn khoáng – xương ở bệnh thận mạn [35].

Điều trị chủ yếu tập trung kiểm soát phosphate, PTH, cân bằng canxi và các yếu tố nguy cơ tim mạch nhằm hạn chế tiến triển vôi hóa mạch máu.

1.2. CHỨC NĂNG CỦA KLOTHO TRONG BỆNH THẬN MẠN VÀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA KLOTHO HUYẾT THANH VỚI MỨC LỌC CẦU THẬN, RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA XƯƠNG VÀ KHOÁNG CHẤT DO BỆNH THẬN MẠN

1.2.1. Chức năng của Klotho trong bệnh thận mạn

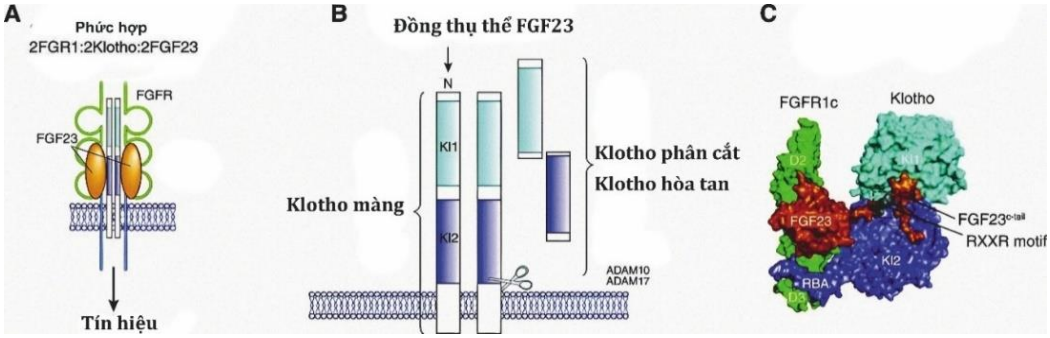
1.2.1.1. Tổng quan về Klotho:

Nguồn gốc, cấu tạo và các dạng Klotho:

α-Klotho được phát hiện tình cờ vào năm 1997 bởi Kuro-o và cộng sự như một gen liên quan đến lão hóa [90]. Kuro-o và cộng sự quan sát thấy những con chuột có kiểu hình thiếu Klotho có biểu hiện của hội chứng suy đa cơ quan như lão hóa sớm, tuổi thọ ngắn, chuyển hóa khoáng chất bị rối loạn, vô sinh, xơ cứng động mạch, bệnh cơ tim, vôi hóa ngoài tử cung, teo da, loãng xương và khí phế thủng. Sau đó, hai gen tương tự đã được phát hiện và đặt tên là β-Klotho và γ-Klotho để phân biệt chúng với gen Klotho đầu tiên (gọi là α-Klotho). β-Klotho được biểu hiện chủ yếu ở gan, có thể ở thận, ruột và lách và có vai trò trung gian cho hoạt động của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF) như FGF19 và FGF21. γ-kloto được biểu hiện ở thận và da và có chức năng chưa được xác định. Klotho có nhiều chức năng nhất là α-Klotho; thuật ngữ Klotho trong phần trình bày sau đây đề cập đến α-Klotho [114].

Klotho được biểu hiện chủ yếu ở thận dưới dạng protein xuyên màng. Ở dạng liên kết với màng tế bào, Klotho đóng vai trò là đồng thụ thể để FGF23 kết hợp với FGFR (Hình 1.3). Klotho màng được tạo thành bởi: miền ngoại bào gồm 2 chuỗi axit amin lặp lại theo trình tự, mỗi chuỗi có 440 axit amin được gọi là Kl1 và Kl2; miền xuyên màng có 21 axit amin, miền nội bào nhỏ với 11 axit amin. Miền ngoại bào của

Klotho màng được phân cắt bởi các enzym thủy phân protein (protease) là ADAM-10 và ADAM-17, sau đó Klotho được phân cắt phóng thích từ thận vào tuần hoàn dưới dạng protein có chiều dài đầy đủ hoặc dưới dạng các mảnh Kl1 và Kl2 [157]. Các dạng protein Klotho trong tuần hoàn này được gọi chung là Klotho "hòa tan" (Hình 1.3). Klotho hòa tan cũng được phát hiện trong dịch não tủy và nước tiểu.

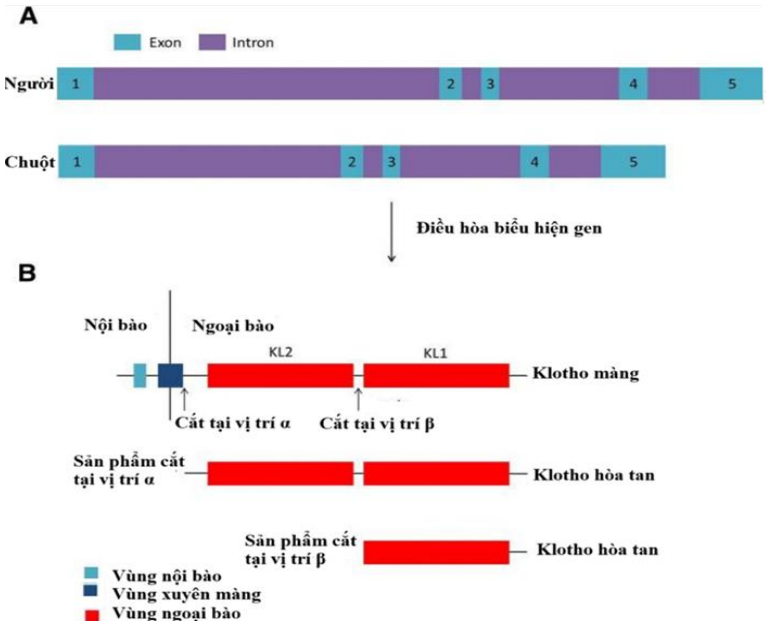


Hình 1.3. Cấu trúc protein Klotho [114]

(A) Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (FGF23) gắn với phức hợp thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR)-Klotho để kích hoạt tín hiệu tế bào.

(B) Klotho màng với các miền Kl1 và Kl2 của nó và tạo ra Klotho hòa tan bằng các men phân cắt (ADAM10 và ADAM17).

(C) Cấu trúc của FGFR1c, Klotho và FGF23 (mỗi chất một phân tử) xác định bởi Chen và cộng sự [23].



Hình 1.4. Cấu trúc gen và protein Klotho

a. Cấu trúc của gen Klotho ở người và chuột; b. Cấu trúc của protein Klotho [157]

Chuyển hóa và thải trừ Klotho:

Thận không chỉ là nguồn chính tổng hợp Klotho, mà còn có vai trò trong thải trừ Klotho ra khỏi tuần hoàn. Nghiên cứu cho thấy nồng độ Klotho hòa tan cao hơn ở tĩnh mạch chủ dưới đoạn trên thận so với đoạn dưới thận ở cả chuột và người. Ở chuột, nồng độ Klotho huyết thanh giảm mạnh sau cắt bỏ hai thận hoặc sau khi sử dụng các chất ức chế quá trình cắt miền ngoại bào của Klotho màng. Hơn nữa, thời gian bán hủy trong huyết thanh của Klotho hòa tan ngoại sinh ở chuột không thận dài hơn gấp bốn đến năm lần so với chuột bình thường, mặc khác, sau khi tiêm Klotho hòa tan tái tổ hợp từ bên ngoài, chúng đã được phát hiện trong mô thận và trong nước tiểu của chuột. Các nghiên cứu cả trên cơ thể sống (in vivo) (kỹ thuật chọc vi thể ống thận) và trong ống nghiệm (in vitro) (trên dòng tế bào ống lượn gần) cho thấy Klotho được vận chuyển từ mặt đáy sang mặt đỉnh của tế bào ống lượn gần thông qua cơ chế xuyên bào (transcytosis). Do đó, tác giả kết luận rằng thận đóng vai trò kép trong cân bằng nội môi Klotho hòa tan, vừa sản xuất và giải phóng Klotho vào tuần hoàn, vừa thanh thải Klotho từ máu vào lòng ống thận để bài tiết qua nước tiểu [61].

1.2.1.2. Các phương pháp định lượng Klotho huyết thanh và nồng độ Klotho huyết thanh

Các phương pháp định lượng Klotho huyết thanh:

Hiện nay, nồng độ Klotho huyết thanh có thể được định lượng bằng ba phương pháp miễn dịch chính: xét nghiệm miễn dịch liên kết enzyme (ELISA), xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang phân giải theo thời gian (TRF: time-resolved fluorescence immunoassay) và miễn dịch kết tủa – miễn dịch blot (IP-IB: immunoprecipitation immunoblot) [55], [115].

a. *Phương pháp xét nghiệm miễn dịch liên kết enzyme (ELISA):* ELISA là kỹ thuật miễn dịch định lượng dựa trên phản ứng đặc hiệu giữa kháng nguyên và kháng thể. Trong phương pháp này, kháng nguyên (hoặc kháng thể) được cố định trên bề mặt giếng vi thể, sau đó tạo phức với kháng thể (hoặc kháng nguyên) tương ứng có gắn enzyme. Khi thêm cơ chất, enzyme xúc tác phản ứng tạo màu, trong đó cường độ màu tỷ lệ thuận với nồng độ chất cần định lượng trong mẫu. Đây là phương pháp được sử dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng nhờ kỹ thuật đơn giản, thời gian thực hiện nhanh và chi phí tương đối thấp. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy ELISA có độ biến thiên đáng kể giữa các bộ xét nghiệm thương mại, ảnh hưởng đến độ tin cậy và khả năng so sánh kết quả giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Heijboer

và cộng sự đã so sánh ba bộ kit định lượng Klotho thương mại (IBL, Cusabio và USCN), qua đó ghi nhận sự khác biệt đáng kể về độ chính xác, độ lặp lại cũng như mức độ chuẩn hóa giữa các phương pháp. Trong đó, bộ kit IBL có độ tin cậy tốt hơn, trong khi các kit còn lại như Cusabio và USCN vẫn còn nhiều hạn chế [55]. Giá trị tham chiếu của nồng độ Klotho huyết thanh đo bằng phương pháp ELISA sẽ được trình bày ở phần sau.

b. *Phương pháp miễn dịch huỳnh quang phân giải theo thời gian (TRF):* Đây là một kỹ thuật định lượng Klotho được phát triển dựa trên việc cải tiến từ phương pháp ELISA, trong đó tín hiệu đo màu được thay thế bằng tín hiệu huỳnh quang. Trong nghiên cứu của Pedersen và cộng sự, phương pháp TRF được xây dựng dựa trên bộ kit ELISA, với bước phát hiện tín hiệu được thay thế bằng hệ thống huỳnh quang sử dụng chất đánh dấu europium và được đọc bằng máy tự động AutoDELFIA.

Kỹ thuật TRF cho thấy độ nhạy cao với giới hạn phát hiện khoảng 3,1 pg/mL, độ tuyến tính tốt trong khoảng nồng độ rộng và độ lặp lại chấp nhận được với hệ số biến thiên dưới 10%. Trong nghiên cứu trên 120 người trưởng thành khỏe mạnh (19–66 tuổi), nồng độ Klotho huyết thanh đo bằng TRF có giá trị trung vị là 61 ng/mL (khoảng tham chiếu 2,5–97,5%: 11–181 ng/mL) ở nam và 99 ng/mL (19–316 ng/mL) ở nữ. Trong khi đó, phương pháp ELISA cho giá trị trung bình 472 pg/mL (204–741 pg/mL), không ghi nhận sự khác biệt giữa hai giới.

Đáng chú ý, nồng độ Klotho đo bằng TRF có mối liên quan có ý nghĩa với mức lọc cầu thận ước tính, trong khi Klotho đo bằng ELISA chủ yếu liên quan với tuổi. Ngoài ra, không ghi nhận sự tương quan giữa hai phương pháp, gợi ý rằng các kỹ thuật này có thể nhận diện các dạng Klotho khác nhau trong huyết thanh.

Tuy nhiên, phương pháp TRF đòi hỏi thiết bị chuyên dụng và hiện chưa được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng thường quy [120].

c. *Phương pháp miễn dịch kết tủa – miễn dịch blot (IP-IB):* Đây là kỹ thuật định lượng Klotho dựa trên nguyên lý sử dụng kháng thể có ái lực cao để kết tủa protein Klotho từ huyết thanh, sau đó được phát hiện bằng phương pháp miễn dịch blot. Trong nghiên cứu của Neyra và cộng sự, phương pháp IP–IB sử dụng kháng thể tổng hợp có ái lực và độ đặc hiệu cao để thu nhận Klotho, sau đó được phát hiện bằng miễn dịch blot với kháng thể đặc hiệu.

Kỹ thuật IP–IB cho thấy hiệu năng vượt trội so với ELISA trong định lượng Klotho huyết thanh. Cụ thể, phương pháp này có khả năng định lượng Klotho ngoại

sinh cao hơn (81–115% so với 60–81% của ELISA) và có mối tương quan chặt chẽ với mức lọc cầu thận ước tính (R = 0,80; p < 0,001), trong khi ELISA chỉ cho thấy tương quan yếu và không có ý nghĩa. Ngoài ra, IP–IB ít bị ảnh hưởng bởi việc bổ sung chất ức chế protease, tuy nhiên nồng độ Klotho có thể giảm đáng kể sau các chu kỳ đông – rã đông lặp lại.

Khi áp dụng trên các nhóm bệnh nhân, nồng độ Klotho đo bằng IP–IB cao hơn rõ rệt so với ELISA trên tất cả các nhóm. Cụ thể, ở nhóm SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial – gồm bệnh nhân tăng huyết áp có nguy cơ tim mạch cao), nồng độ Klotho trung bình là 1771 ± 483 pg/mL, cao hơn so với nhóm bệnh thận giai đoạn cuối (750 ± 182 pg/mL) và thấp hơn so với nhóm tổn thương thận cấp (1505 ± 776 pg/mL). Trong khi đó, phương pháp ELISA cho giá trị thấp hơn đáng kể, lần lượt là 384 ± 245 pg/mL, 283 ± 224 pg/mL và 618 ± 480 pg/mL ở các nhóm tương ứng.

Nhìn chung, sự khác biệt rõ rệt về giá trị Klotho giữa IP–IB và ELISA cho thấy sự không tương đồng giữa các phương pháp định lượng, đồng thời nhấn mạnh nhu cầu chuẩn hóa kỹ thuật xét nghiệm trước khi ứng dụng trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, IP–IB có quy trình phức tạp, tốn thời gian và đòi hỏi kỹ thuật cao, do đó chưa phù hợp để triển khai rộng rãi trong thực hành thường quy [115].

Klotho hòa tan chủ yếu được tạo ra từ sự phân cắt miền ngoại bào của Klotho màng bởi các enzyme ADAM; ngoài ra, Klotho hòa tan cũng có thể hình thành qua cơ chế nối các mRNA thay thế, nhưng các xét nghiệm hiện nay chưa phân biệt được các nguồn gốc này. Bên cạnh đó, các yếu tố tiền phân tích như loại mẫu (huyết thanh so với huyết tương), tính không ổn định của Klotho hòa tan trong nước tiểu bảo quản và các chu kỳ đông–rã đông lặp lại có thể làm giảm độ tin cậy của kết quả, do đó cần chuẩn hóa quy trình xét nghiệm và xử lý mẫu để đảm bảo tính nhất quán của phép đo Klotho hòa tan [11],[55], [115].

Nồng độ Klotho huyết thanh ở người trưởng thành:

Nghiên cứu của Andrea Espuch-Oliver và cộng sự (2022) nhằm xây dựng các giá trị tham khảo cho nồng độ Klotho hòa tan (gọi tắt là Klotho) trong huyết thanh ở người trưởng thành khỏe mạnh theo nhóm tuổi và giới tính. Có 346 người khỏe mạnh (59% phụ nữ) trong độ tuổi 18 đến 85 tham gia nghiên cứu. Các đối tượng được chia theo giới tính và độ tuổi là: thanh niên (18-34,9 tuổi), trung niên (35-54,9 tuổi) và người cao tuổi (55-85 tuổi). Nồng độ Klotho huyết thanh được đo bằng phương pháp hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay).

Người cao tuổi là nhóm tuổi có nồng độ Klotho huyết thanh thấp nhất (p <0,01), từ đó cho thấy tuổi có mối liên hệ nghịch với nồng độ Klotho huyết thanh (p <0,001). Không có sự khác biệt về nồng độ Klotho huyết thanh giữa hai giới nam và nữ [39].

Bảng 1.6. Các giá trị tham khảo của Klotho huyết thanh được xét nghiệm bằng phương pháp ELISA ở người trưởng thành khỏe mạnh từ 18–85 tuổi [39]

Klotho huyết thanh (pg/mL)				
	Trung bình	**Độ lệch chuẩn**	**Khoảng tham khảo (Bách phân vị 5th-95th)**	
Toàn bộ (n = 346)	813,8	461,2	340,1	1672,5
Từ 18-34,9 tuổi (n = 167)	932,6	575,6	392,6	2291,8
Từ 35-54,9 tuổi (n = 88)	797,7	317,4	330,2	1364,6
Từ 55-85 tuổi (n = 91)	612,1	198,2	235,8	918,6

Nghiên cứu của Yuji Yamazaki và cộng sự (2010): sử dụng phương pháp ELISA để xét nghiệm Klotho huyết thanh ở những người tình nguyện khỏe mạnh (n = 142, nam = 66) với độ tuổi trung bình 61,1 ± 18,5 tuổi. Nồng độ Klotho huyết thanh dao động từ 239 đến 1266 pg/mL (trung bình 562 ± 146 pg/mL) ở người trưởng thành khỏe mạnh. Nồng độ Klotho không thay đổi theo giới tính nhưng có liên quan nghịch với creatinin và tuổi. Nồng độ Klotho huyết thanh trung bình ở trẻ em, khỏe mạnh (n = 39, nam 23, tuổi trung bình 7,1 ± 4,8 tuổi) có giá trị là 952 ± 282 pg/mL cao hơn đáng kể so với người trưởng thành với nồng độ trung bình là 562 ± 146 pg/mL (p < 0,001) [147].

Đối với bệnh nhân mắc BTM, một số nghiên cứu quan sát cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh giảm ở bệnh nhân BTM, và nồng độ Klotho huyết thanh càng giảm khi MLCT càng thấp. Nghiên cứu của Yoshiko Shimamura và cộng sự (2012) trên 292 bệnh nhân BTM, nồng độ Klotho huyết thanh được đo bằng phương pháp ELISA ghi nhận: nồng độ Klotho huyết thanh có tương quan thuận với MLCT (p < 0,0001) và tương quan nghịch với creatinin huyết thanh (p < 0,01). Nồng độ Klotho huyết thanh giảm đáng kể ở bệnh nhân BTM giai đoạn 2 với nồng độ trung bình 616,1 ± 256,4 pg/mL so với giai đoạn 1 có nồng độ trung bình 1442,1 ± 1410,1 pg/mL (p = 0,0001) [129]. Do đó, Klotho được xem như dấu ấn mới trong chẩn đoán BTM, đặc biệt là giai đoạn sớm. Nghiên cứu của Sarah Seiler và cộng sự trên 321 bệnh nhân BTM giai đoạn 2 đến giai đoạn 4 với độ tuổi trung bình là 65,5 ± 12,1 tuổi, MLCT trung bình là 43,8

± 15,6 mL/phút/1,73 m^2 đã ghi nhận nồng độ Klotho huyết tương được xét nghiệm bằng phương pháp ELISA có trung vị (tứ phân vị) là 538 (450–666) (pg/mL) [128].

Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, năm 2018, tác giả Ling Yu và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 330 bệnh nhân (179 nam, 151 nữ), độ tuổi trung bình là 63,43 ± 12,76 tuổi, thời gian lọc máu trung vị (tứ phân vị) là 69 tháng (34–117 tháng), kết quả ghi nhận nồng độ Klotho huyết thanh, được đo bằng phương pháp ELISA, có giá trị trung bình là 379,93 ± 143,66 pg/mL [151].

1.2.1.3. Điều hòa Klotho huyết thanh

Trong BTM, quá trình điều hòa Klotho chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, có thể chia thành ba nhóm chính: (1) điều hòa phiên mã (upstream regulation), (2) điều hòa theo xu hướng giảm (downstream regulation), và (3) các yếu tố phân cắt protein.

(1). Điều hòa phiên mã: các yếu tố điều hòa này tác động đến quá trình phiên mã của gen Klotho, làm giảm sản xuất RNA thông tin và ảnh hưởng gián tiếp đến protein Klotho.

Yếu tố ngoài gen (Epigenetics):

Bao gồm cơ chế methyl hóa DNA và acetyl hóa histone. Methyl hóa DNA tại vùng khởi đầu (promoter) của gen Klotho trong BTM làm giảm khả năng phiên mã, dẫn đến giảm RNA thông tin và protein Klotho. Ngược lại, acetyl hóa histone giúp tăng cường phiên mã [26]. Tuy nhiên, enzyme HDAC (histone deacetylase) có tác dụng làm giảm acetyl hóa histone sẽ làm giảm biểu hiện Klotho [93]. Thuốc ức chế HDAC như trichostatin A (TSA) đã được chứng minh có khả năng làm tăng biểu hiện Klotho và cải thiện tình trạng xơ hóa thận.

Yếu tố phiên mã (Transcription Factors - TF) và MicroRNA (miRNA):

Các yếu tố phiên mã như Sp1 và Pax4 tăng biểu hiện Klotho, trong khi Kid3 và NF-κB (Nuclear Factor kappa B: yếu tố nhân kappa B) làm giảm Klotho [97]. Một số miRNA, như miRNA-200c, làm giảm Klotho, nhưng ức chế chúng có thể phục hồi mức Klotho. Ngược lại, miRNA-152 và miRNA-30a có vai trò tăng biểu hiện Klotho thông qua ức chế các enzyme DNA methyltransferase (DNMT1 và DNMT3a), từ đó làm giảm methyl hóa vùng promotor của gen Klotho [148].

Stress oxy hóa, viêm nhiễm, và rối loạn khoáng chất:

Stress oxy hóa (như H_2O_2), các yếu tố viêm (TNF-α, IL-1β), và rối loạn hệ renin-angiotensin (RAS) đều làm giảm Klotho thông qua các cơ chế như tăng methyl hóa DNA hoặc kích hoạt con đường tín hiệu NF-κB [110]. Thiếu vitamin D, tăng

phosphate máu, và độc tố urê (như indoxyl sulfate) cũng làm giảm Klotho. Ngược lại, tập thể dục đã được chứng minh có thể làm tăng Klotho ở cả người khỏe mạnh và bệnh nhân BTM.

(2). Điều hòa theo xu hướng giảm: các yếu tố tác động đến Klotho sau khi phiên mã, bao gồm quá trình xử lý và thoái hóa protein.

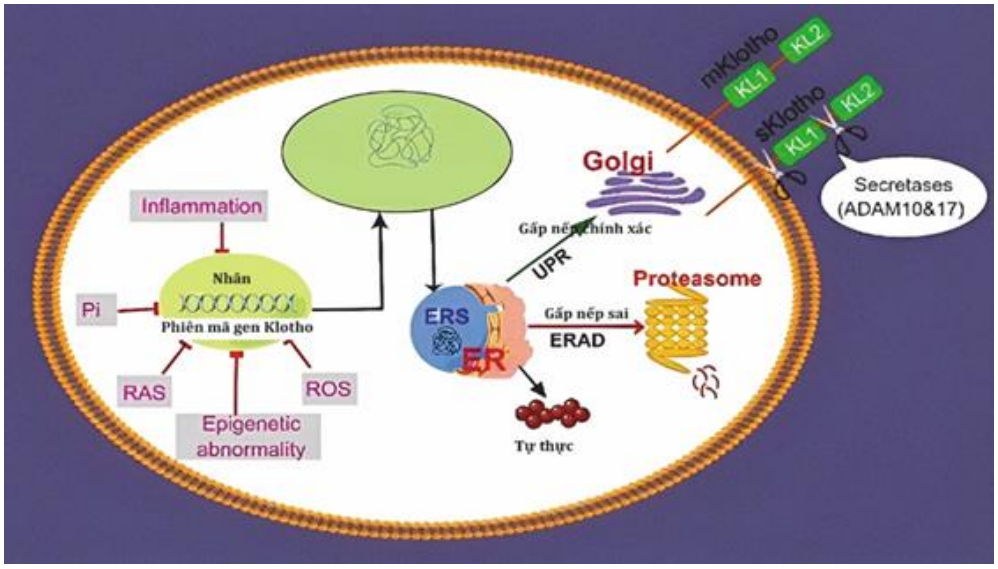
Klotho được tổng hợp dưới dạng protein chưa trưởng thành trong lưới nội chất (ER: Endoplasmic Reticulum) và cần trải qua các biến đổi sau dịch mã (PTMs: Post-Translational Modifications) như glycosyl hóa để làm các protein gấp nếp và trưởng thành. Tuy nhiên, tình trạng stress kéo dài ở lưới nội chất trong BTM gây tích tụ protein gấp nếp sai, kích hoạt phản ứng protein không gấp nếp (UPR: Unfolded Protein Response) . Nếu UPR thất bại, protein Klotho bị thoái hóa thông qua con đường liên quan đến lưới nội chất (ERAD: Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation), làm giảm Klotho hoạt động trong cơ thể [96].

(3). Phân cắt protein Klotho

Klotho tồn tại ở hai dạng: Klotho màng và Klotho hòa tan. Klotho hòa tan được phân cắt từ Klotho màng nhờ enzyme ADAM10 và ADAM17, phóng thích vào máu và dịch sinh học khác.

Trong bệnh thận mạn do đái tháo đường, mức Klotho màng thường giảm, trong khi Klotho hòa tan trong tuần hoàn tăng. Nguyên nhân có thể là do sự gia tăng hoạt động của ADAM10 và ADAM17 [136]. Tuy nhiên, việc điều chỉnh hai enzyme này cần thận trọng vì chúng cũng tham gia phân cắt nhiều protein khác, có thể gây tác dụng không mong muốn.

Tóm lại, quá trình điều hòa Klotho trong BTM rất phức tạp, bao gồm điều hòa phiên mã (methyl hóa DNA, acetyl hóa histone, microRNA), điều hòa theo xu hướng giảm (stress lưới nội chất, phản ứng protein không gấp nếp, thoái hóa protein liên quan đến lưới nội chất), và phân cắt protein. Việc hiểu rõ các cơ chế này mở ra nhiều hướng điều trị hứa hẹn, chẳng hạn như giảm methyl hóa DNA, ức chế men HDAC, hoặc kiểm soát các con đường phản ứng protein không gấp nếp và ADAM10/ADAM17. Tuy nhiên, cần thêm nghiên cứu để đảm bảo tính hiệu quả và an toàn của các chiến lược này trong ứng dụng lâm sàng.



Hình 1.5. Các yếu tố điều hòa phiên mã và điều hòa theo xu hướng giảm Klotho huyết thanh [96]

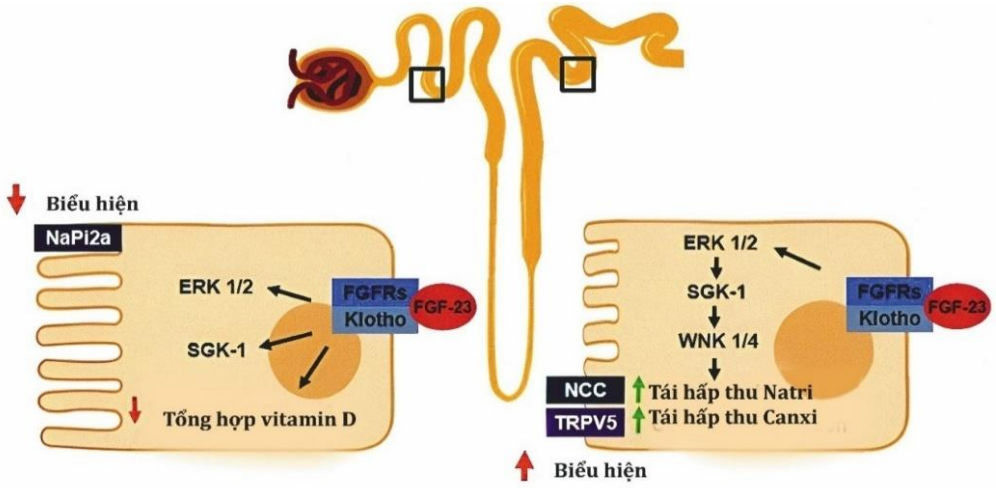
Pi: phospho; RAS: Hệ renin-angiotensin; Epigenetic abnormality: Bất thường yếu tố ngoài gen; Inflammation: Viêm; ROS (reactive oxygen species): các loại oxy phản ứng; ER: lưới nội chất; ERS: stress lưới nội chất; UPR: phản ứng protein không gấp nếp; ERAD: thoái hóa protein liên quan đến lưới nội chất.

1.2.1.4. Chức năng và sinh lý bệnh của Klotho trong bệnh thận mạn

Đồng thụ thể của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23

FGF23 thuộc họ yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF: Fibroblast Growth Factor) và có vai trò quan trọng trong điều hòa cân bằng phosphate. Nghiên cứu cho thấy FGF23 không chỉ tăng bài tiết phosphate qua nước tiểu mà còn gián tiếp giảm hấp thụ phosphate ở ruột thông qua việc ức chế sản xuất $1,25(OH)_2D_3$. FGF23 thực hiện chức năng bằng cách gắn vào các thụ thể FGF (FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor), kích hoạt quá trình phosphoryl hóa các phân tử truyền tín hiệu. Có bốn loại FGFR (FGFR1-4), là các thụ thể tyrosine kinase có ái lực khác nhau với FGF.

Do FGF23 thiếu miền liên kết với heparan sulfat, nên FGF23 cần có Klotho màng (với chiều dài đầy đủ) để tạo phức hợp với FGFR thành một thụ thể có ái lực cao và đặc hiệu. Phức hợp này bao gồm miền ngoại bào của Klotho, FGFR1c, và FGF23. Klotho đóng vai trò làm cầu nối, liên kết FGFR1c với FGF23, giúp ổn định phức hợp trên và tối ưu hóa tín hiệu của FGF23 trên mô đích. Vì vậy, Klotho là một đồng thụ thể cần thiết để FGF23 phát huy tác dụng sinh học [157]. (Hình 1.3)



Hình 1.6. Vai trò của Klotho và FGF23 trong cân bằng khoáng chất tại thận [47]

Ở ống lượn gần, FGF23 liên kết với phức hợp FGFR-Klotho và kích hoạt trực tiếp các tín hiệu như ERK 1/2 (signal-regulated kinase 1/2) và SGK-1 (serum/glucocorticoid-regulated kinase-1). SGK-1 sau đó phosphoryl hóa yếu tố đồng điều hòa trao đổi Na^+/H^+ (NHERF-1: Na^+/H^+ exchange regulatory cofactor-1), làm giảm sự hiện diện của chất đồng vận chuyển natri-phosphate (NaPi-2a) trên màng tế bào, dẫn đến tăng bài tiết phosphate qua nước tiểu [15]. Khi Klotho màng bị mất chức năng, tín hiệu từ FGF23 qua phức hợp FGFR-Klotho cũng bị hạn chế, khiến FGF23 không thể tăng bài tiết phosphate tại thận. Đồng thời, FGF23 còn ức chế enzyme 1α-hydroxylase, làm giảm sản xuất $1,25(OH)_2D_3$, thông qua tín hiệu phụ thuộc Klotho màng. Klotho hòa tan cũng trực tiếp điều hòa bài tiết phosphate ở thận và tham gia vào cân bằng khoáng chất toàn thân thông qua việc điều chỉnh hoạt động của enzym 1α-hydroxylase, hormon cận giáp và sự bài tiết FGF23 [157].

Trên màng tế bào của ống lượn xa có sự hiện diện của kênh canxi TRPV5 (Transient Receptor Potential Vanilloid-5), một glycoprotein thiết yếu trong quá trình vận chuyển canxi vào các tế bào biểu mô thận. TRPV5 được điều hòa thông qua hai cơ chế: phụ thuộc vào FGF23 và không phụ thuộc vào FGF23. Theo Andrukhova O và cộng sự, FGF23 điều chỉnh hoạt động của TRPV5 và quá trình tái hấp thu canxi ở thận thông qua sự gắn kết với các phức hợp FGFR-Klotho màng [14]. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác cho thấy Klotho hòa tan cũng điều hòa TRPV5 một cách độc lập với FGF23. Cơ chế này xảy ra như sau: TRPV5 được bao phủ bởi các chuỗi glycan (carbohydrate gắn với protein). Klotho hòa tan có khả năng thủy phân các gốc đường trong chuỗi glycan, làm thay đổi cấu trúc của glycan, từ đó tạo ra các bề mặt tương

tác mới trên TRPV5. Những phần glycan này tương tác với galectin, một loại protein ngoại bào, giúp tạo ra sự kết dính ổn định, giữ TRPV5 trên màng tế bào, ngăn ngừa kênh này bị thoái hóa hoặc rút khỏi màng tế bào [21].

Ngoài ra, FGF23 cũng tham gia điều chỉnh trực tiếp quá trình tái hấp thu natri tại ống thận xa thông qua phức hợp FGFR-Klotho màng. Cơ chế này liên quan đến các đường truyền tín hiệu Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2 (ERK 1/2), SGK1, và WNK4 (With-No-Lysine Kinase 4). Andrukhova O và cộng sự đề xuất rằng FGF23 là một chất điều hòa chính của sự tái hấp thu natri ở thận, qua đó ảnh hưởng đến thể tích huyết tương [13]. Các phát hiện này rất có ý nghĩa trong việc ứng dụng vào lâm sàng. Mối liên hệ giữa FGF23 và nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn (BTM) có thể được giải thích thông qua sự mất cân bằng canxi và natri. Việc hiểu rõ hơn vai trò của FGF23 trong chuyển hóa các ion này sẽ cung cấp cái nhìn mới về cơ chế bệnh sinh và tiềm năng điều trị ở BTM.

Các thụ thể màng của Klotho hòa tan chưa được xác định nhưng nghiên cứu gần đây đã phát hiện ra α2-3-sialyllactose chính là thụ thể của nó. α2-3-sialyllactose là một phân tử nằm trong carbohydrate của ganglioside (một loại phân tử lipid có gắn các chuỗi carbohydrate nằm trong màng tế bào). Klotho hòa tan gắn vào các vùng giàu ganglioside trên màng tế bào, giúp điều chỉnh con đường tín hiệu PI3K (Phosphoinositide 3-Kinase), một tín hiệu quan trọng trong việc bảo vệ và duy trì chức năng tế bào [33]. Ngoài ra, có nghiên cứu cũng chỉ ra rằng Klotho dạng hòa tan gắn kết với α2-3-sialyllactose thông qua một vùng đặc biệt gọi là miền Kl1. Sự tương tác này giúp ức chế kênh ion TRPC6 (Transient Receptor Potential Canonical 6), một kênh liên quan đến stress tế bào, qua đó bảo vệ tim khỏi tình trạng phì đại do đáp ứng với stress [144]. Phát hiện này không chỉ làm sáng tỏ cách Klotho hòa tan hoạt động, mà còn mở ra hướng đi mới trong điều trị. Việc nhắm mục tiêu vào axit sialic (một thành phần của α2-3-sialyllactose) có thể giúp tăng cường tác dụng bảo vệ của Klotho, từ đó hỗ trợ điều trị các bệnh lý liên quan đến tim, thận, và lão hóa.

Chống viêm

BTM là một bệnh lý đặc trưng bởi phản ứng viêm mạn tính và sự lão hóa sớm. Khi chức năng thận suy giảm, các yếu tố tiền viêm như interleukin-6 (IL-6), fetuin-A (một glycoprotein điều hòa chuyển hóa canxi và viêm), và yếu tố hoại tử khối u (TNF: Tumor Necrosis Factor) tăng dần. Trong số đó, yếu tố nhân kappa B (NF-κB) giữ vai trò trung tâm trong việc kiểm soát viêm, thông qua kích hoạt các gen tiền viêm và các phân tử bám dính [50].

Ở trạng thái bình thường, NF-κB không hoạt động trong bào tương do liên kết với protein ức chế kappa B (IκB: Inhibitory kappa B). Khi bị kích thích bởi các yếu tố tiền viêm như TNF, IκB bị phosphoryl hóa (gắn nhóm phosphate) và phân hủy, giải phóng NF-κB để chuyển vào nhân. Tại đây, NF-κB kích hoạt phiên mã các gen tiền viêm, làm tăng phản ứng viêm [157] .

Klotho và NF-κB có mối quan hệ hai chiều. Một mặt, NF-κB làm giảm biểu hiện Klotho, được ghi nhận ở cả bệnh nhân BTM và mô hình chuột tổn thương thận cấp tính (acute kidney injury). Các cytokine tiền viêm như TWEAK (TNF-Related Weak Inducer of Apoptosis), thông qua NF-κB, làm giảm mức Klotho. Tuy nhiên, ức chế NF-κB có thể khôi phục mức Klotho và bảo vệ chức năng thận [110]. Mặt khác, Klotho lại điều hòa giảm NF-κB, giúp giảm hoạt động viêm. Klotho có khả năng ức chế NF-κB, từ đó giảm biểu hiện các gen tiền viêm như phân tử bám dính gian bào 1 (ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1), phân tử bám dính tế bào mạch máu 1 (VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule 1), và giảm sản xuất các cytokine như TNF-α, IL-6, và interleukin-12 (IL-12) [103]. Ngoài ra, Klotho còn giảm stress oxy hóa bằng cách ức chế NADPH oxidase 2 (Nox2) và giảm viêm qua trung gian gen cảm ứng bởi acid retinoic I (RIG-I: Retinoic Acid-Inducible Gene I) [157].

Với vai trò như một yếu tố điều hòa chống viêm, Klotho bảo vệ chức năng thận và cải thiện các bệnh lý viêm. Tóm lại, NF-κB và Klotho có mối quan hệ phức tạp nhưng chặt chẽ: NF-κB làm giảm Klotho, trong khi Klotho lại ức chế NF-κB và các yếu tố liên quan đến viêm. Những phát hiện này gợi ý rằng Klotho có tiềm năng điều trị trong các bệnh lý thận mạn tính và các tình trạng viêm.

Bảo vệ chống lại sự vôi hóa mạch máu và rối loạn khoáng xương

Vôi hóa mạch máu xuất hiện sớm trong bệnh thận mạn và tăng theo mức độ suy giảm chức năng thận, góp phần làm tăng nguy cơ tim mạch. Quá trình này liên quan đến mất cân bằng giữa các yếu tố ức chế và thúc đẩy, trong đó tăng phosphate máu đóng vai trò trung tâm [146]. Phosphate cao làm tăng vận chuyển vào tế bào cơ trơn mạch máu, gây chuyển dạng tế bào cơ trơn mạch máu thành kiểu hình giống tế bào tạo xương và thúc đẩy lắng đọng canxi–phosphate trong thành mạch [75].

Klotho đóng vai trò bảo vệ mạch máu thông qua điều hòa chuyển hóa phosphate. Ở bệnh thận mạn, giảm Klotho dẫn đến tăng phosphate máu và thúc đẩy vôi hóa. Ngược lại, tăng biểu hiện Klotho giúp tăng thải phosphate, giảm hấp thu phosphate và hạn chế vôi hóa mạch máu trong các mô hình thực nghiệm [62]. Ngoài ra, Klotho

còn tham gia điều hòa các con đường tín hiệu liên quan đến vôi hóa, góp phần bảo vệ tế bào cơ trơn mạch máu [28].

Bên cạnh đó, thiếu hụt Klotho đóng vai trò quan trọng trong CKD–MBD, làm rối loạn điều hòa phosphate và FGF23, góp phần vào tổn thương xương và thận. Các nghiên cứu cho thấy phục hồi biểu hiện Klotho có thể cải thiện các biến chứng này, củng cố vai trò của Klotho như một yếu tố bảo vệ trong bệnh thận mạn [98].

Cải thiện xơ hóa thận

Xơ hóa thận là hậu quả cuối cùng của nhiều trường hợp bệnh thận mạn, đặc trưng bởi xơ hóa cầu thận, teo ống thận và xơ hóa mô kẽ. Quá trình này phản ánh sự sửa chữa không hoàn toàn sau tổn thương kéo dài, với sự thay thế các tế bào thận bằng chất nền ngoại bào. Cơ chế bệnh sinh liên quan đến đáp ứng viêm, hoạt hóa đại thực bào và tế bào T, dẫn đến sản xuất các yếu tố tiền xơ hóa, đặc biệt là TGF-β [157]. Dưới tác động của các cytokine này, tế bào biểu mô ống thận bị mất biệt hóa, di chuyển vào mô kẽ và tăng tổng hợp chất nền ngoại bào, góp phần vào quá trình xơ hóa [157].

TGF-β được xem là yếu tố trung tâm trong xơ hóa thận, kích thích tích tụ chất nền ngoại bào và ức chế quá trình thoái hóa của nó. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy ức chế TGF-β có thể làm giảm tổn thương cấu trúc và xơ hóa thận [48]. Mối liên quan giữa Klotho và TGF-β cũng đã được ghi nhận: giảm biểu hiện Klotho làm tăng TGF-β1 và thúc đẩy xơ hóa, trong khi TGF-β1 lại ức chế biểu hiện Klotho [131]. Ngược lại, Klotho hòa tan có thể ức chế tín hiệu TGF-β1 thông qua gắn vào thụ thể của nó, đồng thời ngăn chặn quá trình chuyển đổi biểu mô – trung mô, từ đó làm giảm xơ hóa [36].

Ngoài ra, Klotho còn đối kháng với các yếu tố tiền xơ hóa khác như Angiotensin II, đồng thời ức chế các con đường tín hiệu liên quan đến xơ hóa như Wnt và IGF-1. Các nghiên cứu cho thấy Klotho ngoại sinh có thể làm giảm tổn thương thận và xơ hóa thông qua nhiều cơ chế, bao gồm giảm tích tụ fibronectin và điều hòa các đường truyền tín hiệu nội bào [157]. Những bằng chứng này cho thấy Klotho đóng vai trò bảo vệ thận, góp phần hạn chế tiến triển xơ hóa trong bệnh thận mạn.

1.2.1.5. Phân biệt vai trò Klotho màng và Klotho hòa tan tại thận và các cơ quan

Klotho là một protein đa chức năng tham gia vào nhiều cơ chế bệnh sinh tại các cơ quan và mô khác nhau, trong đó thận là cơ quan biểu hiện chủ yếu nên có vai trò đặc biệt quan trọng trong bệnh lý thận, nhất là trong phát hiện sớm bệnh thận mạn và

các biến chứng liên quan. Klotho màng tập trung chủ yếu ở tế bào biểu mô ống lượn xa của thận và ở tuyến cận giáp, hoạt động như đồng thụ thể của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (FGF23), có vai trò điều hòa tái hấp thu phosphate, ức chế enzym 1α-hydroxylase, qua đó giảm tổng hợp calcitriol và duy trì cân bằng phospho–canxi–vitamin D. Klotho hòa tan có tác dụng chống oxy hóa, chống xơ hóa, bảo vệ nội mô mạch máu, điều hòa kênh ion và ức chế tín hiệu IGF-1, giúp làm chậm quá trình lão hóa và bảo vệ chức năng thận [157]. Hai dạng này có mối liên hệ chặt chẽ, trong đó Klotho hòa tan chủ yếu bắt nguồn từ Klotho màng, nên nồng độ Klotho huyết thanh phản ánh phần nào mức biểu hiện Klotho màng tại thận; tuy nhiên, do chịu ảnh hưởng của tình trạng viêm, mức lọc cầu thận và hoạt tính enzym phân giải, việc định lượng Klotho huyết thanh chỉ có giá trị đánh giá gián tiếp chức năng của Klotho màng .

Ngoài vai trò trong bệnh thận mạn, Klotho còn có ảnh hưởng rộng rãi đến nhiều cơ quan khác. Trong hệ tim mạch, Klotho thể hiện các tác dụng chống viêm, chống oxy hóa, chống xơ hóa và chống huyết khối, giúp duy trì cân bằng canxi–phosphat, ngăn ngừa vôi hóa mạch máu và giảm nguy cơ xơ vữa, suy tim cũng như tử vong tim mạch. Trong hệ thần kinh, Klotho được biểu hiện tại đám rối màng mạch và mô não, có vai trò bảo vệ tế bào thần kinh, cải thiện chức năng nhận thức, giảm tích tụ amyloid-beta và tau phosphoryl hóa, đồng thời ức chế tín hiệu IGF-1/mTOR và tăng cường tự thực bào, qua đó làm chậm tiến triển bệnh Alzheimer. Ở mức độ tế bào, Klotho còn được xem là yếu tố ức chế khối u, có khả năng ức chế các đường tín hiệu tăng sinh như PI3K/AKT, TGF-β và Wnt, giúp hạn chế sự phát triển và di căn của nhiều loại ung thư. Ngoài ra, Klotho còn bảo vệ niêm mạc ruột trong bệnh viêm ruột mạn tính, ức chế phản ứng viêm và stress oxy hóa ở gan, góp phần ngăn ngừa tích mỡ và xơ hóa gan. Nhờ các tác dụng bảo vệ đa hướng này, Klotho được xem là protein bảo vệ đa cơ quan, có tiềm năng trở thành mục tiêu điều trị mới trong các bệnh lý mạn tính và thoái hóa liên quan đến tuổi già. Trong các cơ quan ngoài thận, hầu hết các nghiên cứu cho thấy dạng Klotho hòa tan là dạng lưu hành trong huyết thanh và có hoạt tính nội tiết toàn thân, trong khi dạng Klotho màng chủ yếu được nhấn mạnh ở mô thần kinh và mô ung thư, nơi nó hoạt động cục bộ trong điều hòa tín hiệu tế bào [51].

1.2.1.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ Klotho huyết thanh

Các yếu tố làm tăng nồng độ Klotho:

Một số thuốc và cơ chế sinh học đã được chứng minh có khả năng tăng biểu hiện gen và nồng độ Klotho huyết thanh. Vitamin D, PPAR-γ agonists, statin

(pitavastatin, simvastatin), thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) như losartan, valsartan, cũng như thuốc ức chế mTOR (everolimus, rapamycin) đều cho thấy hiệu quả trong việc tăng Klotho ở cả mô hình động vật và người. Ngoài ra, thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose (SGLT2 inhibitors) giúp ngăn chặn sự giảm Klotho do tình trạng viêm hoặc tăng glucose máu [109]. Một chế độ ăn lành mạnh, đặc biệt khẩu phần giàu chất xơ, cũng liên quan đến mức Klotho cao hơn trong các nghiên cứu dịch tễ học. Bên cạnh đó, liệu pháp gen, protein tái tổ hợp Klotho hoặc peptide KP6 cũng đang được nghiên cứu nhằm tăng Klotho, hứa hẹn là hướng điều trị tiềm năng cho các bệnh lý mạn tính, đặc biệt là bệnh thận mạn và bệnh thoái hóa thần kinh.

Các yếu tố làm giảm nồng độ Klotho:

Ngược lại, tuổi cao và các bệnh lý mạn tính như bệnh thận mạn, đái tháo đường, tăng huyết áp, xơ vữa động mạch và các bệnh thoái hóa thần kinh đều liên quan đến giảm nồng độ Klotho huyết thanh. Các yếu tố viêm (pro-inflammatory cytokines), stress oxy hóa, tín hiệu NF-κB, angiotensin II và tình trạng tăng phosphate máu có thể ức chế sự phiên mã gen Klotho. Các tình trạng mất nước, bệnh thận do đái tháo đường, cũng như các yếu tố lối sống như hút thuốc lá, chế độ ăn nhiều phosphate và ít chất xơ cũng góp phần làm giảm Klotho. Trong bệnh thận mạn giai đoạn cuối, Klotho giảm rõ rệt và được coi là một dấu hiệu sinh học liên quan đến tiến triển nhanh của xơ hóa mạch máu, rối loạn khoáng xương và lão hóa sớm [78].

1.2.2. Mối liên quan giữa Klotho huyết thanh với mức lọc cầu thận, rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất do bệnh thận mạn và với một số hậu quả khác ở bệnh thận mạn

1.2.2.1. Klotho và mức lọc cầu thận (MLCT)

MLCT, tiêu chuẩn vàng để đánh giá chức năng thận, giảm đáng kể trong BTM. Các nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm đã cho thấy mức Klotho ở thận giảm đáng kể và có tương quan thuận với MLCT ở BTM [16],[125],[133]. Một số nghiên cứu khác cũng xác nhận mối tương quan thuận giữa mức Klotho (trong huyết thanh và nước tiểu) và MLCT ở bệnh nhân BTM trưởng thành [12],[62]. Hơn nữa, cả mức Klotho trong huyết thanh và nước tiểu đều có liên quan độc lập với MLCT ở bệnh nhân BTM [12],[85]. Nồng độ Klotho huyết thanh có thể giảm từ giai đoạn sớm của BTM, và mức độ Klotho càng giảm khi mức lọc cầu thận càng giảm [129],[126],[101]. Một nghiên cứu khác cho thấy mức Klotho huyết thanh giảm dần

theo các giai đoạn BTM, với mức giảm trung bình hiệu chỉnh là 3,2 pg/mL cho mỗi 1 mL/phút/1,73 m² MLCT suy giảm [119]. Zhang và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu cắt ngang trên 13.589 người trưởng thành từ 40–79 tuổi tại Hoa Kỳ, sử dụng dữ liệu từ chương trình Khảo sát Kiểm tra Dinh dưỡng và Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey) từ năm 2007 đến năm 2016, nhằm đánh giá mối liên quan giữa mức Klotho huyết thanh và bệnh thận mạn. Nghiên cứu cho thấy nồng độ Klotho trong huyết thanh có mối tương quan thuận với MLCT. Đồng thời, Klotho huyết thanh có mối liên quan nghịch với nguy cơ mắc BTM: nồng độ Klotho càng cao thì nguy cơ mắc BTM giai đoạn ≥ 1 giảm (OR = 0,62) và nguy cơ mắc BTM giai đoạn ≥ 3 càng giảm mạnh hơn (OR = 0,31) [155]. Vì vậy Klotho được xem là dấu ấn tiềm năng để đánh giá và quản lý BTM trong tương lai.

Mặc dù vậy, có những nghiên cứu quan sát, cắt ngang không xác nhận điều này. Seiler và cộng sự đã đo nồng độ Klotho ở 321 bệnh nhân BTM ở giai đoạn 2–4. Kết quả cho thấy nồng độ Klotho không khác biệt đáng kể giữa các giai đoạn BTM và MLCT cơ sở không thay đổi đáng kể theo tứ phân vị nồng độ Klotho. Tác giả cũng không tìm thấy mối liên hệ rõ ràng nào giữa nồng độ MLCT và Klotho bằng phân tích tương quan Spearman [128]. Akimoto và cộng sự cũng đã tiến hành một nghiên cứu để xác định xem nồng độ Klotho có liên quan đến chức năng thận hay không. Nồng độ Klotho dường như bị giảm khi chức năng thận suy giảm ở 131 bệnh nhân BTM từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5. Tuy nhiên, sự phân phối nồng độ Klotho giữa các giai đoạn BTM không đạt để cho thấy sự khác biệt đáng kể và mối liên hệ này không được tìm thấy trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến [12]. Vì vậy, ý tưởng về sự giảm mức Klotho liên quan đến suy giảm chức năng thận tiếp tục còn tranh luận.

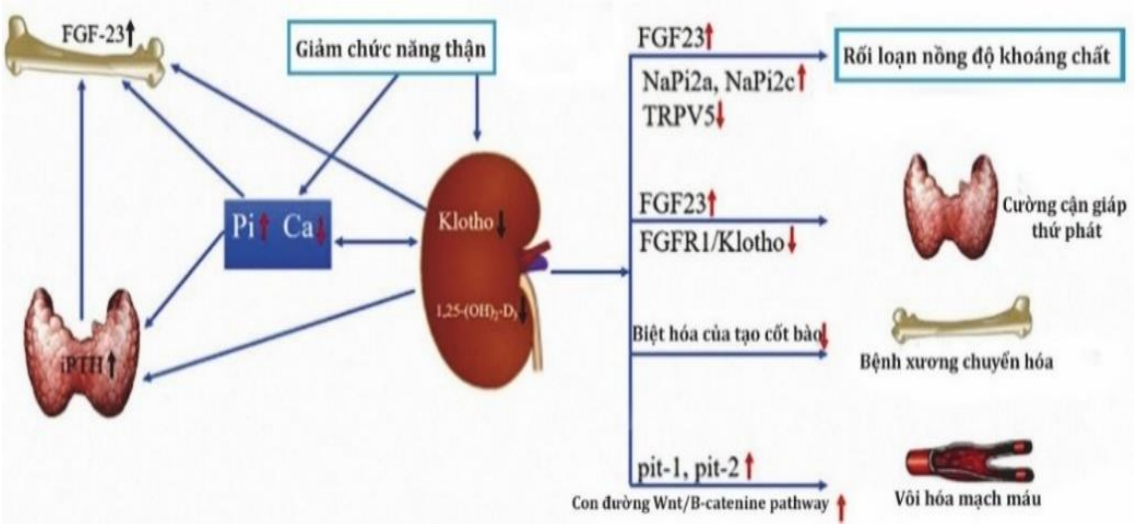
1.2.2.2. Klotho và rối loạn chuyển hóa khoáng xương ở bệnh thận mạn

Klotho đóng vai trò trung tâm trong việc điều hòa mức canxi và phosphate huyết thanh thông qua các cơ chế phụ thuộc và không phụ thuộc FGF23. Về mặt chuyển hóa canxi, Klotho làm tăng khả năng tái hấp thu và đảo ngược quá trình mất canxi ở thận bằng cách điều chỉnh các kênh chọn lọc canxi ở thận độc lập với FGF23 [143], từ đó duy trì mức canxi bình thường hoặc gần bình thường. Tuy nhiên, Klotho cũng làm giảm sự hấp thụ canxi và góp phần làm giảm mức canxi bằng cách ức chế sản xuất vitamin D và PTH hoạt động thông qua FGF23 [132].

Trong chuyển hóa phosphate, Klotho giúp giảm phosphate máu thông qua việc kích thích bài tiết phosphate tại thận và duy trì cân bằng nội môi phosphate thông qua phức hợp Klotho-FGF23. Tuy nhiên, có nghiên cứu cho thấy Klotho có mối liên quan thuận với quá trình tái hấp thu phosphate [133], có nghĩa là Klotho đã ức chế bài tiết phosphate thay vì kích thích.

Về hormon PTH, thụ thể Klotho và FGFR-1 được phát hiện cùng hiện diện trong tuyến cận giáp, cho thấy tuyến cận giáp là cơ quan đích của Klotho. Klotho đóng vai trò trung gian cho ức chế tiết PTH qua một số con đường, trong đó có thông qua phức hợp Klotho-FGF23 [87]. Tuy nhiên, Klotho cũng được báo cáo là gây ra sự tiết PTH bằng cách điều hòa hoạt động của kênh Na^+-K^+-ATPase của tuyến cận giáp [66]. Klotho cũng có thể có vai trò gián tiếp trong việc kích hoạt bài tiết PTH bằng cách điều chỉnh trực tiếp quá trình chuyển hóa khoáng chất và tổng hợp $1,25(OH)_2D$ [86].

Giảm Klotho ở chuột dẫn đến các rối loạn chuyển hóa khoáng chất, bao gồm tăng phosphate, tăng canxi máu, và vôi hóa mạch máu, tương tự các biểu hiện điển hình của CKD-MBD [62]. Ở người mắc BTM, giảm Klotho xảy ra trước khi FGF23, PTH và phosphate tăng cao, gợi ý rằng Klotho có thể là một dấu ấn sinh học sớm trong CKD-MBD [102],[125]. Một phân tích tổng hợp 17 nghiên cứu với 1.944 người mắc BTM tham gia nhằm đánh giá mối liên quan giữa Klotho huyết thanh với các chỉ số như canxi, phosphate, PTH và vôi hóa mạch máu cho thấy Klotho huyết thanh có mối tương quan thuận với canxi máu (r = 0,14, khoảng tin cậy (KTC) 95%: 0,02 đến 0,26), có mối tương quan nghịch với phosphate (r = -0,21, KTC 95%: -0,37 đến -0,04), có tương quan nghịch với PTH (r = -0,23, KTC 95%: -0,29 đến -0,17), qua đó cho thấy vai trò quan trọng của Klotho trong điều hòa chuyển hóa khoáng chất [42]. Mặc dù Klotho có tiềm năng lớn trong việc điều trị CKD-MBD, sự khác biệt về giai đoạn BTM, mô hình nghiên cứu, và phương pháp đo lường Klotho đã dẫn đến các kết quả không đồng nhất. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu dài hạn, với cỡ mẫu lớn và phân tích chi tiết hơn để làm sáng tỏ vai trò của Klotho như một dấu ấn sinh học và mục tiêu điều trị hiệu quả.



Hình 1.7. Vai trò của Klotho trong CKD-MBD [152]

1.2.2.3. Klotho và bệnh lý xương trong bệnh thận mạn

Về tác dụng của Klotho đối với quá trình chuyển hóa xương, người ta thấy rằng Klotho được biểu hiện ở các tế bào xương, và biểu hiện của Klotho giảm trong loạn dưỡng xương do thận ở BTM. Nghiên cứu cho thấy những con chuột thiếu Klotho bị loãng xương hoặc chậm hủy xương, việc cung cấp Klotho có thể tạo ra sự biệt hóa xương và thúc đẩy quá trình khoáng hóa xương ở các tạo cốt bào. [135]. Tuy nhiên, không giống như khi giảm tác dụng của Klotho toàn thân, giảm Klotho tại các tế bào xương dẫn đến sự gia tăng đáng kể quá trình tạo xương, thể tích xương, trái với những gì được quan sát thấy ở chuột thiếu Klotho. Ngược lại, sự biểu hiện quá mức của Klotho trong các tạo cốt bào được nuôi cấy đã ức chế quá trình khoáng hóa và hoạt động tạo xương. Những phát hiện này cho thấy vai trò của Klotho trong việc điều chỉnh quá trình chuyển hóa xương tại tế bào xương và chỉ ra một cơ chế mới kiểm soát sự tạo xương của tạo cốt bào [152]. Vai trò phức tạp của Klotho đối với quá trình chuyển hóa xương có thể dẫn đến những kết quả không nhất quán về mối liên quan giữa Klotho với gãy xương trong các nghiên cứu lâm sàng. Nghiên cứu của Desbiens và cộng sự cho thấy FGF23 có mối liên hệ tuyến tính với tỷ lệ gãy xương trong khi nồng độ Klotho, PTH và phosphate có mối liên hệ hình chữ U [34]. Còn tác giả Ribeiro và cộng sự cho rằng Klotho và FGF23 là dấu ấn sinh học tốt để dự đoán sự xuất hiện của các biến cố gãy xương ở bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng BTM giai đoạn sớm [124].

1.2.2.4. Klotho và vôi hóa mạch máu

Vôi hóa mạch máu là đặc điểm nổi bật của CKD-MBD, thường gặp ở bệnh nhân BTM, đái tháo đường và người cao tuổi, góp phần làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân. Vôi hóa mạch máu vừa là yếu tố tiên lượng độc lập về kết cục lâm sàng xấu vừa là mục tiêu can thiệp trong BTM. Thiếu hụt Klotho toàn thân có liên quan đến mức độ vôi hóa mạch máu nghiêm trọng, trong khi các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy tăng biểu hiện hoặc liệu pháp Klotho có thể cải thiện tình trạng vôi hóa này thông qua điều hòa quá trình chuyển dạng của tế bào cơ trơn mạch máu thành tế bào xương, ức chế các chất vận chuyển phosphate (Pit-1, Pit-2) và giảm hoạt hóa con đường Wnt/β-catenin [24],[62]. Trên lâm sàng, nồng độ Klotho giảm liên quan đến vôi hóa động mạch vành, động mạch chủ và van động mạch chủ, với phân tích gộp cho thấy Klotho huyết thanh tương quan nghịch với vôi hóa mạch máu (r = -0,15; KTC 95%:-0,23; -0,08) [42]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu quan sát và cắt ngang lại không tìm thấy mối liên hệ này [19], [127] tạo nên tranh luận về vai trò điều hòa của Klotho. Hơn nữa, cơ chế phân tử và tác động tại chỗ của Klotho chưa được làm rõ, trong khi hầu hết các nghiên cứu hiện tại vẫn là quan sát, thiếu nghiên cứu đoàn hệ hoặc can thiệp để khẳng định quan hệ nhân quả.

1.2.2.5. Vai trò tiềm năng của Klotho trong điều trị bệnh thận mạn

Bệnh thận mạn do nhiều nguyên nhân gây ra, nhưng điểm chung là tình trạng thiếu Klotho - yếu tố liên quan chặt chẽ đến tiến triển bệnh và các biến chứng ngoài thận. Nhiều nghiên cứu cho thấy cải thiện thiếu hụt Klotho có thể giúp cải thiện chức năng thận, tổn thương mô học và biến chứng của BTM [76],[113]. Các chiến lược điều trị mới cho bệnh thận mạn hiện đang tập trung vào việc phục hồi nồng độ Klotho trong cơ thể, thông qua bổ sung Klotho ngoại sinh hoặc kích thích sản xuất Klotho nội sinh. Một số biện pháp giúp tăng Klotho huyết thanh bằng cách tác động lên các cơ chế khác nhau được trình bày trong Bảng 1.7. Tuy nhiên, cần thêm nhiều nghiên cứu sâu hơn để có thể ứng dụng lâm sàng các phương pháp này trong điều trị BTM.

Bảng 1.7. Chiến lược điều trị tiềm năng BTM thông qua làm tăng nồng độ Klotho [157]

Phương pháp	Cơ chế
Khử methyl hóa DNA	Methyl hóa vùng khởi động của gen Klotho làm giảm 30–40% hoạt động của nó
Khử nhóm acetyl của Histone	Tăng gắn acetyl vào Histone trong vùng khởi động gen Klotho làm giảm biểu hiện của Klotho
Thuốc: Đồng vận thụ thể PPAR-γ, Chẹn thụ thể angiotensin II (type I), statin, vitamin D hoạt tính, intermedin	Những thuốc này làm tăng biểu hiện của Klotho trong phòng thí nghiệm và cơ thể
Chuyển cDNA của Klotho vào cơ thể	Gen Klotho được chuyển bởi virus vào tế bào đích hoặc mô hình động vật
Tiêm protein Klotho hòa tan	Protein Klotho tái tổ hợp, miền ngoại bào có chiều dài đầy đủ được cắt từ Klotho màng, có thể sử dụng để tiêm.

1.2.2.6. Những vấn đề còn tranh cãi về mối quan hệ giữa Klotho huyết thanh với rối loạn chuyển hóa khoáng xương và một số hậu quả khác ở BTM

Từ nội dụng đã trình bày về mối quan hệ giữa Klotho huyết thanh với các rối loạn khoáng xương và các hậu quả khác ở BTM, cho thấy còn một số vấn đề còn tranh luận như sau: mối liên hệ giữa Klotho và chức năng thận hiện nay vẫn còn nhiều tranh cãi do các kết quả nghiên cứu không nhất quán. Một số nghiên cứu cho thấy mức Klotho hòa tan có liên quan đến tiến triển BTM và MLCT trong khi các nghiên cứu khác không tìm thấy sự liên quan đáng kể, từ đó làm giảm tính ứng dụng của Klotho trong chẩn đoán BTM. Vai trò của Klotho trong điều hòa khoáng chất như canxi, phosphate và PTH ở CKD-MBD cũng gây tranh cãi do sự thiếu đồng nhất trong kết quả nghiên cứu. Về vôi hóa mạch máu, dù các nghiên cứu tiền lâm sàng khẳng định mối liên hệ giữa thiếu hụt Klotho và vôi hóa, nhưng các nghiên cứu lâm sàng lại không cho thấy kết quả rõ ràng. Ngoài ra, các phương pháp xét nghiệm Klotho huyết thanh như ELISA, TRF (time-resolved fluorescence) và IP-IB (immunoprecipitation-immunoblot) có độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau, dẫn đến sự khác biệt trong kết quả [115], trong khi nguồn gốc ngoài thận của Klotho từ các cơ quan khác càng làm phức tạp việc đánh giá. Cuối cùng, sự đa dạng về thiết kế nghiên cứu, kích thước mẫu, nguyên nhân gây bệnh và tiêu chí đánh giá cũng làm giảm tính đồng nhất, góp phần vào những tranh cãi hiện tại.

Để giải quyết các tranh cãi trên, cần tiêu chuẩn hóa phương pháp đo lường Klotho huyết thanh, nghiên cứu động học và nguồn gốc Klotho trong BTM. Đồng thời, thực hiện các nghiên cứu chất lượng cao, xây dựng mô hình đa chỉ dấu sinh học, tập trung vào các loại BTM cụ thể, và tiến hành phân tích tổng hợp để khắc phục các hạn chế hiện có trong dữ liệu [152].

1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ NGOÀI NƯỚC LIÊN QUAN ĐẾN CHỦ ĐỀ NGHIÊN CỨU

1.3.1. Các nghiên cứu ngoài nước

Nhóm dân số chung:

Năm 2017, Drew và cộng sự nghiên cứu 2.496 người trưởng thành thuộc chương trình "Health ABC" (MLCT trung bình 73 mL/phút). Klotho huyết thanh trung vị là 630 pg/mL; mức Klotho cao hơn liên quan nguy cơ thấp hơn về suy giảm chức năng thận (OR 0,78 cho giảm MLCT ≥ 30%; OR 0,85 cho giảm > 3 mL/phút/năm), nhưng không liên quan mắc mới BTM [37].

Đối với nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu:

Năm 2014, nghiên cứu của Ozeki và cộng sự trên 185 bệnh nhân BTM giai đoạn 1-5 cho thấy MLCT là yếu tố dự báo độc lập Klotho, đặc biệt khi MLCT ước tính < 60 mL/phút; Klotho không có tương quan rõ với canxi và phosphate [117].

Năm 2015, Rotondi và cộng sự (khảo sát trên 68 bệnh nhân BTM) ghi nhận Klotho huyết thanh thấp hơn so với người khỏe mạnh (519 ± 183 so với 845 ± 330 pg/mL, $p < 0,001$) và giảm từ giai đoạn 2; Klotho tương quan thuận với MLCT và canxi, tương quan nghịch với phospho, PTH và FGF23 [125].

Năm 2017, Liu và cộng sự nghiên cứu 112 bệnh nhân BTM giai đoạn 3–5 và 30 người khỏe mạnh, cho thấy nồng độ Klotho giảm dần theo giai đoạn tiến triển của BTM ($p < 0,001$), nhóm BTM thấp hơn nhóm chứng (2,44 so với 9,81 ng/mL, $p < 0,001$) [101].

Năm 2019, Khodeir và cộng sự (nghiên cứu 50 bệnh nhân BTM và 30 người khỏe mạnh) cho thấy Klotho giảm rõ ở BTM, tương quan thuận với MLCT, canxi và phosphat niệu, qua đó khẳng định vai trò Klotho trong đánh giá rối loạn khoáng xương [84].

Năm 2024, nghiên cứu của Edmonston và cộng sự trên 1.088 bệnh nhân BTM, MLCT 20–70 mL/phút cho thấy Klotho có trung vị 0,31 ng/mL và không liên quan tử vong, nhập viện suy tim, biến cố tim mạch hay tiến triển BTM, trong khi FGF23 là yếu tố dự báo độc lập đối với kết cục trên [38].

Năm 2025, Peng và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 154 bệnh nhân BTM giai đoạn 2–5 cho thấy Klotho giảm liên quan nghịch với vôi hóa mạch máu, trong khi FGF23 tăng liên quan thuận với vôi hóa. Klotho là yếu tố bảo vệ độc lập, FGF23 là yếu tố nguy cơ đối với vôi hóa mạch máu [122].

Đối với bệnh nhân lọc máu chu kỳ:

Năm 2019, nghiên cứu của Memmos và cộng sự ở 79 bệnh nhân LMCK ghi nhận nồng độ Klotho ≤ 745 pg/mL liên quan độc lập với tử vong chung, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ (HR 2,76; p = 0,01) [105].

Năm 2021, Pasaoglu và cộng sự khảo sát trên 60 bệnh nhân LMCK và 34 người khỏe mạnh cho thấy nồng độ Klotho và canxi giảm trong khi nồng độ iFGF23, cFGF23, iPTH và phospho tăng rõ rệt so với nhóm chứng (p < 0,01) [118].

Năm 2022, Lin và cộng sự nghiên cứu trên 140 bệnh nhân LMCK và 140 người khỏe mạnh cho thấy nồng độ Klotho giảm dần theo mức độ vôi hóa mạch máu (beta = -0,559; p < 0,001) và bệnh nhân có nồng độ Klotho cao ít gặp biến cố tim mạch hơn (OR = 0,883; p < 0,001) [99].

Năm 2024, Fan và cộng sự thực hiện phân tích gộp 17 nghiên cứu với 1.944 đối tượng (BTM và LMCK), cho thấy Klotho huyết thanh tương quan nhẹ với canxi (r = 0,14; p < 0,05), và tương quan nghịch với phosphate (r = –0,21), PTH (r = –0,23) và vôi hóa mạch máu (r = –0,15; p < 0,05). Mức Klotho thấp liên quan nguy cơ CKD-MBD cao hơn, nhấn mạnh vai trò Klotho trong điều hòa canxi-phosphate và ức chế vôi hóa, đồng thời cần thêm nghiên cứu để khẳng định kết quả này [42].

1.3.2. Các nghiên cứu trong nước

Cho đến nay, các công bố trong nước chỉ ghi nhận một nghiên cứu về nồng độ Klotho huyết thanh trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Hầu hết các nghiên cứu khảo sát các rối loạn khoáng xương trên bệnh nhân có BTM dựa trên các chỉ số canxi, phospho, PTH, 25-hydroxyvitamin D. Có 02 nghiên cứu khảo sát nồng độ FGF23, nhôm và mối liên quan với các rối loạn khoáng xương được công bố .

Năm 2004, Hoàng Bùi Bảo đã tiến hành nghiên cứu về chức năng tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 4 chưa lọc máu chu kỳ. Kết quả trên 37 bệnh nhân cho thấy: 59,5% có nồng độ PTH tăng cao (> 200 pg/mL), gợi ý tình trạng cường tuyến cận giáp thứ phát, nhưng không ghi nhận các tổn thương xương bất sản [1]

Năm 2005, Võ Tam đã nghiên cứu các rối loạn chuyển hóa canxi, phospho, PTH máu và hiệu quả điều trị bằng calcitriol trên bệnh nhân bệnh thận mạn. Trong nghiên cứu trên 40 bệnh nhân, tỷ lệ tăng PTH (> 65 pg/mL) là 95%, giảm canxi ion hóa (< 1,02 mmol/L) là 67,5%, và tăng phospho máu (> 1,5 mmol/L) là 57,5%. Chỉ số canxi × phospho (Ca × P) tăng nhẹ. Sau 30 ngày điều trị bằng calcitriol, tỷ lệ canxi máu trở về mức bình thường tăng từ 10% lên 75%, trong khi tỷ lệ phospho máu bình thường tăng từ 37,5% lên 60% [8].

Năm 2015, tác giả Nguyễn Hoàng Thanh Vân đã tiến hành nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps và PTH trên 127 bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, 59 người nhóm chứng cho thấy beta-crosslaps trung bình 2,59 ± 1,58 ng/ml ở nhóm lọc máu và 2,01 ± 0,92 ng/ml ở nhóm điều trị bảo tồn, cao hơn nhóm chứng (0,48 ± 0,26 ng/ml). PTH trung bình ở nhóm lọc máu (324,64 ± 287,23 pg/ml) cao hơn nhóm điều trị bảo tồn (228,05 ± 172,55 pg/ml) và nhóm chứng (23,09 ± 9,58 pg/ml). Rối loạn chuyển hóa xương và cường cận giáp thứ phát rất phổ biến [10].

Năm 2020, tác giả Nguyễn Hữu Vũ Quang và Võ Tam nghiên cứu nồng độ FGF23 trên 149 bệnh nhân BTM, 64 người nhóm chứng cho thấy: ở giai đoạn BTM 3–5, FGF23 có giá trị trung bình 333,01 ± 243,02 pg/mL, cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p < 0,0001$), trong khi ở nhóm LMCK, FGF23 đạt 717,66 ± 357,36 pg/mL ($p < 0,001$). Nồng độ FGF23 tăng dần theo giai đoạn BTM, có tương quan thuận với ure, creatinin, canxi, phospho, tích số canxi x phospho và tương quan nghịch với MLCT. Ở nhóm LMCK, FGF23 tiếp tục cho thấy tương quan thuận với canxi toàn phần, phospho và tích số canxi x phospho [7].

Năm 2021, tác giả Nguyễn Thanh Minh, Võ Tam nghiên cứu trên 163 bệnh nhân LMCK, 113 người nhóm chứng cho thấy tỷ lệ giảm canxi là 47,85%, tăng phospho là 74,23%, tăng tích số canxi x phospho là 48,47%, tăng PTH 34,36%, giảm PTH 20,86%. Chỉ 4,91% bệnh nhân đạt 3 tiêu chuẩn và 4,29% đạt 4 tiêu chuẩn khoáng xương theo khuyến cáo KDIGO [5].

Năm 2024, tác giả Nguyễn Văn Chí và cộng sự nghiên cứu trên 84 đối tượng bao gồm 44 bệnh nhân lọc máu chu kỳ và 40 người khỏe mạnh làm nhóm chứng. Kết quả ghi nhận nồng độ Klotho huyết tương trung bình nhóm bệnh nhân LMCK là 1,06 ± 0,28 ng/mL thấp hơn nhóm chứng là: 1,08 ± 0,3 ng/mL, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ Klotho huyết tương thấp liên quan đến

THA, tăng CRP, dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh và tăng các biến cố tim mạch, p<0,05. Tác giả kết luận rằng Klotho huyết tương là yếu tố liên quan đến xơ vữa động mạch và các biến cố tim mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ [3].

Bảng 1.8. Tóm tắt kết quả một số nghiên cứu và khoảng trống của các nghiên cứu

Tác giả	Đối tượng	Cỡ mẫu (n)	Kết quả nghiên cứu chính	Khoảng trống nghiên cứu
Seiler (2013) [128]	BTM	312 GĐ 2–4	Klotho liên quan tuổi nhưng không liên quan với MLCT, không dự báo tử vong hoặc điều trị thay thế thận	Thiếu GĐ1, GĐ5, thiếu nhóm chứng, đo MĐX
Ozeki (2014) [117]	BTM	185 GĐ 1–5	MLCT là yếu tố dự báo độc lập đối với Klotho; không liên quan với canxi hoặc phospho.	Thiếu nhóm chứng, không đo MĐX
Rotondi (2014) [125]	BTM	68	Klotho thấp từ GĐ2, tương quan thuận với MLCT và canxi, nghịch với phospho, PTH, FGF23.	Cỡ mẫu nhỏ, thiếu nhóm chứng, đo MĐX
Liu (2016) [101]	BTM	112 GĐ 3–5 30 chứng	Klotho giảm dần theo giai đoạn, khác biệt giữa các giai đoạn (P < 0,001)	Chỉ có GĐ 3–5, thiếu đo MĐX
Fan (2024) [42]	BTM/ LMCK	17 NC (1.944)	Klotho liên quan nhẹ với canxi, nghịch với phospho, PTH, vôi hóa mạch máu.	Thiếu phân tích các giai đoạn, thiếu đo MĐX
Peng (2025) [122]	BTM	154 GĐ 2–5	Klotho giảm liên quan mức độ vôi hóa động mạch vành; FGF23 là yếu tố nguy cơ độc lập đối với vôi hóa.	Thiếu nhóm chứng, MĐX, thiếu rối loạn khoáng-xương
Zhang (2025) [154]	BTM	781 (≥ 40 tuổi) NHANES 2011–16	Klotho liên quan có ý nghĩa với MĐX tại cột sống ngực, toàn thân, thân mình. Không có mối liên quan MĐX tại chân trái, CSTL và vùng chậu	Không phân tích theo GĐ BTM, thiếu dữ liệu canxi, phospho, thiếu nhóm chứng
Pasaoglu (2021) [118]	LMCK	60 34 chứng	Klotho giảm, iFGF23, iPTH, phospho tăng (p < 0,01).	Cỡ mẫu nhỏ, chỉ BN lọc máu, thiếu đo MĐX
Lin (2022) [99]	LMCK	140 140 chứng	Klotho giảm theo mức vôi hóa mạch máu; liên quan biến cố tim mạch (OR 0,883, p < 0,001)	Chỉ tập trung vôi hóa mạch máu, thiếu đo MĐX
Nguyễn Văn Chí (2024) [3].	LMCK	44 40 chứng	Klotho huyết tương liên quan đến xơ vữa động mạch và các biến cố tim mạch.	Cở mẫu nhỏ, chỉ BN lọc máu, không phân tích mối liên quan với các yếu tố khoáng xương.

Các nghiên cứu của các tác giả trên sử dụng phương pháp ELISA để định lượng Klotho huyết thanh

Nhìn chung, nồng độ Klotho có xu hướng giảm theo tiến triển của bệnh thận mạn; tuy nhiên, thời điểm bắt đầu giảm (từ giai đoạn nào) còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu. Mối liên quan giữa Klotho với các yếu tố khoáng xương cũng chưa đồng nhất. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu còn hạn chế về cỡ mẫu, thiếu nhóm chứng hoặc chưa đánh giá mật độ xương. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu đánh giá đồng thời mối liên quan giữa Klotho với chức năng thận và rối loạn khoáng xương.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành từ tháng 10/2022 đến tháng 06/2024 tại phòng khám Nội Thận (thuộc khoa Khám bệnh) và khoa Nội Thận - Lọc Máu, Bệnh viện Thống Nhất. Chúng tôi tiến hành khảo sát 300 người bao gồm: nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 chưa lọc máu (150 bệnh nhân), nhóm bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ (90 bệnh nhân) và nhóm chứng (60 người khỏe mạnh).

Trong đó nhóm chứng là người khỏe mạnh đi khám sức khỏe định kỳ tại phòng khám Nội Thận (thuộc khoa Khám bệnh), Bệnh viện Thống Nhất

2.1.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10/2022 đến tháng 06/2024

Địa điểm nghiên cứu:

Nhóm chứng được lấy mẫu tại phòng khám Nội thận (thuộc Khoa Khám bệnh), Bệnh viện Thống Nhất.

Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn được lấy mẫu tại phòng khám Nội thận (thuộc Khoa Khám bệnh) và bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa Nội thận – Lọc máu, Bệnh viện Thống Nhất

Nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ bao gồm bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ tại khoa Nội thận – Lọc máu, Bệnh viện Thống Nhất.

Địa điểm thực hiện xét nghiệm:

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi được thực hiện tại khoa Huyết học, Bệnh viện Thống Nhất

Xét nghiệm ure máu, creatinin máu, albumin máu, lipid máu (bao gồm cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), định lượng microalbumin niệu, định lượng protein niệu, định lượng creatinin niệu, định lượng canxi máu toàn phần, phospho máu, PTH máu, 25(OH)D được thực hiện tại khoa Hóa sinh, Bệnh viện Thống Nhất.

Xét nghiệm nồng độ Klotho huyết thanh được tiến hành tại khoa Huyết học do máy xét nghiệm ELISA tự động 4 khay Immunomat (virion\serion) đặt tại khoa này,

xét nghiệm được thực hiện bởi cử nhân xét nghiệm đã được đào tạo, có giấy chứng nhận và có nhiều kinh nghiệm trong lĩnh vực xét nghiệm ELISA.

Khoa Huyết học và Khoa Hóa sinh của Bệnh viện Thống Nhất đều đạt chuẩn ISO 15189:2012. Tất cả các xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Huyết học và khoa Hóa sinh tuân thủ đầy đủ các yêu cầu chất lượng của ISO 15189:2012. Hệ thống xét nghiệm được hiệu chuẩn định kỳ, đồng thời tham gia cả chương trình đánh giá nội kiểm và ngoại kiểm.

Đo mật độ xương được thực hiện tại khoa Chẩn đoán Hình ảnh, Bệnh viện Thống Nhất.

2.1.2. Nhóm bệnh

2.1.2.1. Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh

- Nghiên cứu được tiến hành trên các bệnh nhân BTM giai đoạn 1–5 chưa lọc máu đến khám tại phòng khám Nội Thận (thuộc Khoa Khám bệnh), cùng với bệnh nhân BTM điều trị nội trú và bệnh nhân LMCK ngoại trú tại Khoa Nội Thận – Lọc máu, Bệnh viện Thống Nhất
- Tuổi trưởng thành từ 18 tuổi trở lên
- Bệnh nhân đồng ý tham gia quá trình nghiên cứu.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

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

- Bệnh lý nặng chưa kiểm soát và bệnh lý có thể ảnh hưởng đến nồng độ Klotho:

Tổn thương thận cấp hoặc đợt cấp bệnh thận mạn.

Viêm thận Lupus.

Bệnh ác tính hoặc đang trong tình trạng đe dọa tính mạng.

Nhiễm trùng nặng hoặc viêm nhiễm cấp tính.

Rối loạn nội tiết nặng: cường cận giáp nguyên phát, cường giáp, suy tuyến giáp.

Viêm gan mạn tính hoặc xơ gan

Bệnh thận mạn giai đoạn 5 chưa lọc máu với MLCT < 7 mL/phút/1,73 m^2 da.

Thai kỳ hoặc đang cho con bú.

- Sử dụng các thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ Klotho hoặc chuyển hóa xương:

Corticosteroid kéo dài, được quy ước trong nghiên cứu này là sử dụng liên tục ≥ 3 tháng với liều tương đương prednisone ≥ 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 ≥ 0,5 µg/ngày, alfacalcidol ≥ 0,5 µg/ngày hoặc cholecalciferol ≥ 4000 IU/ngày trong 3 tháng gần đây.

- Can thiệp y khoa gần đây:

Phẫu thuật xương hoặc thay khớp nhân tạo trong vòng 6 tháng (có thể ảnh hưởng đến kết quả đo mật độ xương).

- Bệnh nhân có chống chỉ định đo mật độ xương

2.1.2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn

Chẩn đoán bệnh thận mạn được xác định theo tiêu chuẩn KDIGO 2012 (Bảng 1.1), dựa trên mức lọc cầu thận và sự hiện diện của tổn thương thận, thể hiện qua bất thường albumin niệu hoặc protein niệu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn tiêu chuẩn bất thường về creatinin huyết thanh và mức lọc cầu thận làm cơ sở chính để tuyển chọn bệnh nhân. Cụ thể, bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận mạn giai đoạn 3, 4 và 5 khi MLCT < 60 mL/phút/1,73 m². Đối với bệnh thận mạn giai đoạn 1 và giai đoạn 2, chỉ những trường hợp có kèm theo bằng chứng tổn thương thận, được xác định bởi tỷ số albumin niệu/creatinin niệu (ACR) ≥ 30 mg/g hoặc tỷ số protein niệu/creatinin niệu (PCR) ≥ 150 mg/g, được đưa vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn:

Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn dựa trên tiêu chuẩn của KDIGO 2012 (Bảng 2.2): Đối với bệnh nhân BTM chưa lọc máu, chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân BTM từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 đang được theo dõi và điều trị. 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. Ngoài ra, các bệnh nhân MLCT < 7 mL/phút/1,73 m² da cũng sẽ bị loại trừ vì nhóm BN này được dự đoán cần phải bắt đầu điều trị thay thế thận sớm [101].

Đối với bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ, thời gian lọc máu từ 3 tháng trở lên. Chúng tôi chọn những bệnh nhân đã lọc máu chu kỳ 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.

2.1.3. Nhóm chứng

2.1.3.1. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

Người khỏe mạnh đến đến khám kiểm tra sức khỏe định kỳ tại phòng khám Nội Thận (thuộc Khoa Khám bệnh), Bệnh viện Thống Nhất.

Đối tượng được thăm khám và thực hiện một số xét nghiệm cơ bản bao gồm: công thức máu, sinh hóa máu (đường huyết, chức năng thận, men gan, ion đồ: natri, kali, clo, canxi), tổng phân tích nước tiểu, điện tâm đồ, chụp X-quang phổi và siêu âm bụng và được kết luận là bình thường.

Không nghiện rượu, không hút thuốc lá.

Tuổi ≥ 18 tuổi.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ nhóm chứng

Phát hiện bất kỳ bất thường về lâm sàng, xét nghiệm hoặc hình ảnh học trong quá trình sàng lọc ban đầu

Có các tình trạng có khả năng ảnh hưởng đến nồng độ Klotho và chuyển hóa khoáng–xương (như bệnh thận mạn, bệnh gan mạn, bệnh ác tính, bệnh tự miễn, nhiễm trùng/viêm cấp, rối loạn nội tiết nặng, thai kỳ/cho con bú) hoặc đang sử dụng thuốc ảnh hưởng đến nồng độ Klotho hoặc chuyển hóa khoáng–xương (vitamin D liều cao, corticoid kéo dài, thuốc chống hủy xương, thuốc ức chế miễn dịch)

2.2. NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp mô tả cắt ngang có phân tích.

2.2.2. Tính cỡ mẫu

2.2.2.1. Công thức tính cỡ mẫu

Cỡ mẫu tối thiểu mỗi nhóm được ước tính theo trung bình cộng của nồng độ Klotho bằng phương thức so sánh trung bình cộng của 2 nhóm nghiên cứu bệnh, chứng:

$$n = \frac{2 \text{ x } C}{(ES)^2}$$

C: Hằng số dựa trên mức ý nghĩa (α) và năng lực chẩn đoán (1 − β).

ES: Hiệu ứng chuẩn hóa (chênh lệch trung bình chia cho độ lệch chuẩn)

Theo nghiên cứu của Rotondi năm 2015 [125]:

Nồng độ Klotho trung bình ở bệnh nhân BTM là:

$\bar{X}_1 = 519$ pg/mL, $SD_1 = 183$

Nồng độ Klotho trung bình của nhóm chứng là:

$\bar{X}_0 = 845$ pg/mL, $SD_0 = 330$

Chấp nhận mức sai số với khoảng tin cậy là 95% ($\alpha = 0,05$) và năng lực kiểm định là 95% (Power = 0,95, tương đương $\beta = 0,05$), ta có hằng số C = 13,0. Công thức tính cỡ mẫu như sau:

Khoảng chênh lệch trung bình (Δ) được tính là:

$\Delta = 519 - 845 = -326$ pg/mL, do đó độ lớn hiệu ứng $|ES| = |\Delta|/SD = 326/330 \approx 0,987$.

Áp dụng vào công thức tính cỡ mẫu với C = 13,0, ta có:

$$n = \frac{2 \text{ x } C}{(ES)^2} = \frac{2 \text{ x } 13}{(0,987)^2} \approx 27$$

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu của mỗi nhóm là 30 mẫu

Trong đề tài này, chúng tôi đưa vào nghiên cứu:

- Nhóm BTM giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 chưa lọc máu (nhóm BTM), gồm 150 bệnh nhân, trong đó mỗi giai đoạn BTM gồm 30 bệnh nhân để đảm bảo cỡ mẫu tối thiểu có ý nghĩa.

- Nhóm BTM giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ (nhóm LMCK) gồm 90 bệnh nhân vì nghiên cứu này sẽ sử dụng hồi quy đa biến để xét mối liên quan giữa Klotho và một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn nên số mẫu phải đáp ứng công thức Tabachnick và Fidell (1996):

N = 50 + 8 x m, với m là biến độc lập

Do nghiên cứu này có 5 biến độc lập bao gồm canxi, phospho, PTH, 25(OH)D huyết thanh và mật độ xương tham gia vào phân tích hồi quy nên cần có số mẫu tối thiểu là:

N = 50 + 8 x 5 = 50 + 40 = 90

- Nhóm chứng gồm 60 người khỏe mạnh: Do hiệu ứng chuẩn hóa (ES) giữa hai nhóm lớn (~0,99), chỉ cần tối thiểu 27 mẫu cho mỗi nhóm đã đạt được power 95%. Trong nghiên cứu này, số mẫu nhóm chứng được chọn là 60 người - lớn hơn mức tối thiểu - nên đảm bảo năng lực so sánh và yêu cầu thống kê.

2.2.2.2. 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 sẽ được đưa vào nghiên cứu.

Đối với nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu, bệnh nhân được tuyển chọn theo

phương pháp chọn mẫu liên tiếp tại Phòng khám Nội Thận và điều trị nội trú tại khoa Nội Thận – Lọc Máu, Bệnh viện Thống Nhất trong thời gian nghiên cứu. Sau khi phân loại bệnh thận mạn theo tiêu chuẩn KDIGO 2012, các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu cho đến khi đạt đủ cỡ mẫu 30 người bệnh cho mỗi giai đoạn bệnh thận mạn. Việc tuyển chọn được thực hiện song song giữa các giai đoạn nhằm đảm bảo số lượng bệnh nhân tương đối đồng đều ở từng giai đoạn và hạn chế sai lệch chọn mẫu.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Máy xét nghiệm sinh hóa máu, huyết học:

+ Máy phân tích huyết học DxH 900 của hệ thống Beckman Coulter dùng để xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi.

+ Máy phân tích hóa sinh tự động AU5800, máy xét nghiệm sinh hóa miễn dịch DxI 800 của hệ thống Beckman Coulter, máy phân tích tự động Cobas 8000 của hệ thống Roche, được dùng để xét nghiệm các chỉ số sinh hóa.

+ Máy xét nghiệm ELISA tự động 4 khay Immunomat (virion\serion) do Đức sản xuất dùng để xét nghiệm Klotho huyết thanh.

- Máy đo mật độ xương: Mật độ xương được đo bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry), thế hệ máy Hologic Discovery Wi, đo tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Thống Nhất.

- Thước đo chiều cao

- Cân bàn

- Máy đo huyết áp: đồng hồ hiệu YAMASU xuất xứ Nhật Bản

Hình 2.1. Máy phân tích hóa sinh tự động AU5800

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.4.1. Thời điểm thu thập số liệu

Nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 chưa lọc máu:

Mẫu máu và các số liệu lâm sàng, cận lâm sàng được thu thập tại thời điểm bệnh nhân đến khám hoặc nhập viện trong tình trạng ổn định, không có các tiêu chuẩn loại trừ. Mẫu máu được lấy vào buổi sáng, khi bệnh nhân chưa ăn sáng và nhịn đói ít nhất 8 giờ trước khi lấy máu, nhằm hạn chế ảnh hưởng của yếu tố ăn uống đến các chỉ số sinh hóa và nồng độ Klotho.

Nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ:

Mẫu máu được lấy trước buổi lọc máu định kỳ (trước lọc), vào buổi sáng sau khi nhịn đói ít nhất 8 giờ, vào ngày đầu tuần, khi bệnh nhân ở trạng thái ổn định lâm sàng. Thời điểm lấy mẫu được thống nhất nhằm giảm sai số do quá trình lọc máu gây ra đối với các chỉ số sinh hóa và nồng độ Klotho.

Nhóm chứng

Mẫu máu và các xét nghiệm được thu thập tại thời điểm khám sức khỏe định kỳ, vào buổi sáng, nhịn đói ít nhất 8 giờ trước khi lấy máu.

2.2.4.2. Lập phiếu nghiên cứu

Phiếu nghiên cứu được xây dựng thống nhất cho tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu (nhóm chứng và nhóm bệnh), bao gồm các thông tin: đặc điểm nhân khẩu học, tiền sử bệnh, tình trạng lâm sàng, các chỉ số sinh hóa, chỉ số khoáng–xương, nồng độ Klotho và kết quả đo mật độ xương (áp dụng đối với bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3 đến giai đoạn 5). Phiếu nghiên cứu được lập tại thời điểm thu thập số liệu lâm sàng và lấy mẫu xét nghiệm; các kết quả xét nghiệm và đo mật độ xương được cập nhật bổ sung vào phiếu nghiên cứu sau khi có kết quả chính thức. Toàn bộ dữ liệu được mã hóa nhằm đảm bảo tính bảo mật thông tin của người tham gia nghiên cứu.

2.2.4.3. Cách thu thập các chỉ tiêu của nhóm chứng

Đối với nhóm chứng, các chỉ tiêu được thu thập theo phiếu thu thập số liệu tại thời điểm khám sức khỏe định kỳ. Thông tin hành chính và nhân trắc học gồm họ tên, giới, địa chỉ, nghề nghiệp, năm sinh, chiều cao và cân nặng; chiều cao và cân nặng được đo trực tiếp bởi nghiên cứu viên bằng dụng cụ đo tiêu chuẩn. Các chỉ tiêu lâm sàng bao gồm tiền sử hút thuốc lá, tiền sử gia đình có bệnh thận, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương được đo tại thời điểm thăm khám theo quy trình đo huyết áp tiêu chuẩn, và lượng nước tiểu trong 24 giờ được ghi nhận theo hướng dẫn đối tượng và báo cáo lại vào ngày hôm sau.

Các chỉ tiêu cận lâm sàng được thu thập từ kết quả xét nghiệm tại thời điểm lấy mẫu, bao gồm công thức máu, ure, creatinin huyết thanh, mức lọc cầu thận ước tính theo CKD-EPI 2009, các chỉ số chuyển hóa khoáng–xương (canxi toàn phần, phospho, PTH, 25-hydroxyvitamin D), albumin máu, lipid máu, nồng độ Klotho huyết thanh và các chỉ số tổn thương thận (tỷ số albumin/creatinin niệu hoặc protein/creatinin niệu). Chỉ những đối tượng có các kết quả trong giới hạn bình thường mới được đưa vào nhóm chứng. Dữ liệu được cập nhật vào phiếu nghiên cứu sau khi có kết quả xét nghiệm và được mã hóa để đảm bảo tính bảo mật và tính đồng nhất.

2.2.4.4. Cách thu thập các chỉ tiêu của nhóm bệnh

Đối với nhóm bệnh thận mạn, các chỉ tiêu được thu thập theo phiếu thu thập số liệu, dựa trên hồ sơ bệnh án, thăm khám lâm sàng trực tiếp và kết quả xét nghiệm tại thời điểm lấy mẫu. Thông tin hành chính và nhân trắc học gồm họ tên, giới, địa chỉ, nghề nghiệp, năm sinh, chiều cao và cân nặng; chiều cao và cân nặng được đo trực tiếp bởi nghiên cứu viên bằng dụng cụ đo tiêu chuẩn. Các chỉ tiêu lâm sàng được ghi nhận bao gồm tiền sử bệnh, thời gian phát hiện bệnh thận mạn, thời gian lọc máu (nếu có), huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương được đo tại thời điểm thăm khám theo quy trình đo huyết áp tiêu chuẩn, và lượng nước tiểu trong 24 giờ được thu thập thông qua hướng dẫn người bệnh ghi nhận tại nhà và báo cáo lại vào ngày hôm sau.

Các chỉ tiêu cận lâm sàng được thu thập tương tự nhóm chứng, bao gồm công thức máu, ure, creatinin huyết thanh, mức lọc cầu thận ước tính theo CKD-EPI 2009, các chỉ số chuyển hóa khoáng–xương (canxi toàn phần, phospho, PTH, 25-hydroxyvitamin D), albumin máu, lipid máu, nồng độ Klotho huyết thanh và các chỉ số tổn thương thận (tỷ số albumin/creatinin niệu hoặc protein/creatinin niệu). Giai đoạn bệnh thận mạn được phân loại theo tiêu chuẩn KDIGO 2012. Đối với bệnh nhân bệnh thận mạn từ giai đoạn 3A đến giai đoạn 5D (bao gồm bệnh nhân lọc máu chu kỳ), mật độ xương được đo bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép tại các vị trí chuẩn. Dữ liệu được cập nhật vào phiếu nghiên cứu sau khi có kết quả xét nghiệm.

2.2.4.5. Định nghĩa và cách đo lường các biến nghiên cứu

Đo chiều cao, cân nặng, BMI

- Đo 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.

- Đo cân nặng: Sử dụng cân bàn có vạch khắc, mỗi vạch tương ứng với 0,1 kg, cân đã được hiệu chỉnh với các cân khác. Đảm bảo cân ở vạch 0 trước khi đo. Bệnh nhân mặc quần áo nhẹ, không mang giày dép, mũ, hoặc các vật dụng nặng. Khi cân đứng thẳng, hai chân song song, trọng lượng cơ thể phân bố đều. Đọc kết quả khi cân ổn định. Cân nặng được đo bằng đơn vị kg, chính xác đến 0,5 kg.

Ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ, cân nặng được đo sau phiên lọc máu, khi bệnh nhân đạt cân khô, nhằm hạn chế sai số do thay đổi thể tích dịch.

- Tính chỉ số khối cơ thể (BMI: Body Mass Index):

$$\text{BMI} = \text{cân nặng (kg)}/(\text{chiều cao})^2\ (\text{m}^2).$$

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn đánh giá béo phì dựa vào BMI cho người Châu Á theo WHO [116]

Loại	BMI (kg/m²)
Gầy	< 18,5
Bình thường	18,5–22,9
+ Thừa cân	≥ 23
+ Nguy cơ	23–24,9
+ Béo phì độ 1	25–29,9
+ Béo phì độ 2	≥ 30

Đo huyết áp (HA)

Sử dụng máy đo huyết áp đồng hồ hiệu YAMASU xuất xứ Nhật Bản.

Đối với bệnh nhân bệnh thận mạn và nhóm chứng:

Bệnh nhân cần ngồi nghỉ thư giãn ít nhất 5 phút, tránh uống cà phê, hút thuốc và vận động trong 30 phút trước khi đo. Nên đi tiểu trước, không nói chuyện trong quá trình đo, và cởi áo che vùng cánh tay.

Khi đo, bệnh nhân ngồi thoải mái, lưng tựa vào ghế, chân không bắt chéo, tay đặt trên bàn ngang mức tim, lòng bàn tay ngửa lên trên.

Bờ dưới của băng quấn nên đặt cao hơn nếp gấp khuỷu tay 2–3 cm. Chiều rộng băng quấn bằng khoảng 2/3 chiều dài cánh tay, và túi hơi phải bao phủ 80–100% chu vi cánh tay.

Đặt ống nghe lên động mạch cánh tay, bơm túi hơi đến mức áp lực làm mất mạch quay, sau đó bơm thêm 20–30 mmHg rồi xả hơi chậm với tốc độ 2–3 mmHg/giây. Âm thanh Korotkoff đầu tiên là huyết áp tâm thu (HATT) và âm thanh cuối cùng là huyết áp tâm trương (HATTr).

Ghi lại kết quả đo huyết áp với đơn vị mmHg, đồng thời ghi chú thời điểm bệnh nhân dùng thuốc hạ áp gần nhất trước khi đo.

Lần đầu nên đo huyết áp ở cả hai tay, chọn tay có trị số cao hơn. Mỗi lần đo cách nhau 1–2 phút để bảo đảm độ chính xác [29].

Đối với BN lọc máu chu kỳ:

Huyết áp được đo ở tư thế nằm ngửa, thực hiện trước khi bắt đầu buổi lọc máu, tại tay không có nối thông động – tĩnh mạch (AVF). Người bệnh tiếp tục sử dụng thuốc hạ huyết áp theo chỉ định điều trị thường quy, không ngừng thuốc trước khi đo huyết áp. Thời điểm sử dụng thuốc hạ huyết áp gần nhất cần được ghi nhận đầy đủ. Việc duy trì dùng thuốc và đo huyết áp tại thời điểm nhất quán trước lọc máu nhằm hạn chế biến thiên huyết áp và đảm bảo tính so sánh của kết quả đo.

Bảng 2.2. Chẩn đoán tăng huyết áp theo ngưỡng huyết áp đo tại phòng khám của Phân hội Tăng huyết áp - Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (VSH/VNHA) 2022 [6]

Phân loại	**HA tâm thu (mmHg)**		**HA tâm trương (mmHg)**
Bình thường	< 130	và	< 85
HA bình thường-cao (Tiền tăng huyết áp)	130–139	và/hoặc	85–89
Tăng HA độ 1	140–159	và/hoặc	90–99
Tăng HA độ 2	≥ 160	và/hoặc	≥100
Cơn tăng HA	≥ 180	và/hoặc	≥120
Tăng HA tâm thu đơn độc	≥ 140	và	< 90

Lưu ý: Khi HA không cùng mức phân loại thì chọn mức HA tâm thu hay tâm trương cao nhất. Tăng HA tâm thu đơn độc xếp loại theo mức HA tâm thu.

Lượng nước tiểu mỗi ngày (24 giờ)

Lượng nước tiểu mỗi ngày (nước tiểu 24 giờ) là thể tích nước tiểu mà cơ thể bài tiết ra trong vòng 24 giờ, được ghi nhận từ thời điểm bệnh nhân bắt đầu thu thập nước tiểu đến đúng 24 giờ sau đó. Trong nghiên cứu này, chúng tôi hướng dẫn bệnh nhân thu thập nước tiểu 24 giờ tại nhà sau đó thông báo cho bác sĩ.

Cách lấy nước tiểu 24 giờ: Đến giờ ấn định lấy nước tiểu cho bệnh nhân tiểu hết, bỏ phần nước tiểu đó đi. Trong 24 giờ tiếp theo thu thập tất cả nước tiểu của bệnh nhân tiểu ra vào bình sạch (thu thập cả phần nước tiểu khi bệnh nhân đi đại tiện, đi tắm). Ngày hôm sau vào giờ thứ 24 cho bệnh nhân tiểu lần cuối cùng vào bình trước khi kết thúc thu thập nước tiểu.

Các biến số về tiền căn

Tiền căn đái tháo đường: Là tình trạng người bệnh đã từng được chẩn đoán mắc bệnh đái tháo đường type 1 hoặc type 2. Tiền căn này bao gồm cả những trường hợp đang điều trị bằng insulin hoặc thuốc hạ đường huyết dạng uống.

Tiền căn tăng huyết áp: Là tình trạng người bệnh đã được chẩn đoán tăng huyết áp với huyết áp ≥ 140/90 mmHg.

Tiền căn đột quỵ: Là tình trạng người bệnh từng bị tổn thương não do nhồi máu não hoặc xuất huyết não. Tiền căn này có thể để lại di chứng như yếu liệt, rối loạn vận động, hoặc các bất thường thần kinh khác.

Tiền căn nhồi máu cơ tim cấp: Là tình trạng người bệnh từng trải qua nhồi máu cơ tim cấp, do tắc nghẽn động mạch vành, bao gồm nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên và nhồi máu cơ tim cấp không có ST chênh lên.

Tiền căn gia đình mắc bệnh thận: Là trường hợp trong gia đình có người mắc các bệnh lý thận như bệnh thận mạn, hội chứng thận hư, bệnh thận IgA, hoặc bệnh thận đa nang. Tiền căn này có ý nghĩa trong đánh giá nguy cơ di truyền và yếu tố môi trường.

Thời gian phát hiện thận mạn là khoảng thời gian tính từ khi bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận mạn cho đến thời điểm thu thập số liệu. Chẩn đoán bệnh thận mạn theo tiêu chuẩn KDIGO 2012. Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng đơn vị tính là tháng.

Thời gian lọc máu chu kỳ là khoảng thời gian từ khi bệnh nhân bắt đầu điều trị lọc máu chu kỳ đến thời điểm thu thập số liệu. Đơn vị tính là tháng.

Phương pháp lọc máu chu kỳ

- Bệnh nhân được chỉ định lọc máu 3 lần mỗi tuần, mỗi lần lọc máu kéo dài 4 giờ, với tổng thời gian 12 giờ/tuần.

- Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân được tư vấn và cung cấp các thông tin cần thiết về quy trình lọc máu chu kỳ. BN được chuẩn bị cầu nối động - tĩnh mạch, tư vấn dinh dưỡng, theo dõi các biến chứng trong quá trình lọc máu.

- Máy thận nhân tạo – màng lọc: Sử dụng máy lọc máu Nipro, màng lọc Elisio^{TM}, một loại màng lọc tổng hợp dạng sợi rỗng, được sản xuất 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.

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi:

Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi được thực hiện bằng máy phân tích huyết học DxH 900 của hệ thống Beckman Coulter

Bảng 2.3. Chẩn đoán và phân chia mức độ thiếu máu [17]

Mức độ	Hemoglobin (g/dL)
Nhẹ	Nam: 10 ≤ Hemoglobin < 13 Nữ: 10 ≤ Hemoglobin < 12
Vừa	8 ≤ Hemoglobin < 10
Nặng	6,5 ≤ Hemoglobin < 8
Đe dọa tính mạng	Hemoglobin < 6,5

Xét nghiệm ure máu:

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

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

+ Nguyên lý kỹ thuật được thể hiện qua sơ đồ phản ứng sau:

$$\text{Ure} + 2\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{urease}} 2\text{NH}_4^+ + \text{CO}_2^{2-}$$

$$2\text{NH}_4^+ + 2-\text{Oxoglutarate} + \text{NADH} \xrightarrow{\text{GLDH}} 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{NAD}^+ + 2\text{L}-\text{Glutamate}$$

+ Giá trị bình thường:

Huyết thanh/ huyết tương người trưởng thành: 1,7–8,3 mmol/L [2].

Xét nghiệm creatinin máu:

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

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

+ Nguyên lý phản ứng: Creatinin tạo thành một phức hợp màu vàng-vàng cam với picric acid trong môi trường kiềm. Tốc độ thay đổi độ hấp thụ ở bước sóng 520/800 tỷ lệ với nồng độ creatinin trong mẫu.

Sơ đồ phản ứng hóa học:

Creatinin + picric Acid→ phức hợp creatinin picrate (màu vàng cam)

+ Giá trị bình thường: Nam: 62–106 μmol/L; Nữ: 44–88 μmol/L [2]

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 [95]:

MLCT (mL/ph/1,73 m^2) = 141 × min(sCr/, 1)^a × max(sCr/, 1)$^{-1,209}$ × 0,993^{tuổi} × 1,018 (nếu là nữ) × 1,159 (nếu da đen).

sCr: creatinine máu (mg/dL)

κ = 0,7 (nếu là nữ) và κ = 0,9 (nếu là nam)

α = −0,329 (nếu là nữ) và a = −0,411 (nếu là nam)

min: giá trị nhỏ hơn giữa sCr/κ và 1;

max: giá trị lớn hơn giữa sCr/κ 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 máu:

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

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

+ Nguyên lý kỹ thuật: 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:

$$\text{Albumin} + \text{bromocresol xanh} \xrightarrow{\text{pH 4,2}} \text{phức hợp xanh lục}$$

+ Giá trị bình thường: 34−48 g/L [2].

Xét nghiệm cholesterol máu:

+ Phương pháp xét nghiệm: so màu bằng enzyme.

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

+ Nguyên lý kỹ thuật được tóm tắt qua sơ đồ phản ứng sau:

$$2\text{Cholesterol ester} + 2H_2O \xrightarrow{\text{CHE}} 2\text{Cholesterol} + 2\text{ axit béo}$$

$$2\text{Cholesterol} + O_2 \xrightarrow{\text{CHO}} 2\text{Cholesterol} - 3 - \text{one} + 2H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + 4 - \text{Aminoantipyrine} + \text{Phenol} \xrightarrow{\text{POD}} \text{Quinoneimine} + 4H_2O[2]$$

Có thể đo được sự tăng độ hấp thụ thông qua việc đo quang phổ chất màu đỏ quinoneimine tạo thành ở bước sóng 540/600.

+ Giá trị tham chiếu: Khuyến nghị của Chương trình Giáo dục Quốc gia về Cholesterol – Hướng dẫn Điều trị tăng Cholesterol ở người lớn III (NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) [41]:

- < 5,2 mmol/L (200 mg/dL): Đủ điều kiện
- 5,2–6,2 mmol/L (200–239 mg/dL): Cao đáng ngờ
- ≥ 6,2 mmol/L (240 mg/dL): Cao

Xét nghiệm triglyceride máu

+ Phương pháp xét nghiệm: so màu bằng enzyme

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

+ Sơ đồ phản ứng hóa học của phương pháp:

$$\text{Tryglycerides} + H_2O \xrightarrow{\text{LPL}} \text{Glycerol} + 3\text{RCOOH}$$

$$\text{Glycerol} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{GK, Mg}^{++}} \text{Glycerol} - 3 - \text{phosphate} + \text{ADP}$$

$$\text{Glycerol} - 3 - \text{phosphate} + O_2 \xrightarrow{\text{GPO}} \text{Dihydroxyacetonephosphate} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + 4 - \text{AAP} + \text{MADB} \xrightarrow{\text{peroxidase}} \text{Blue Dye} + OH^- + 3H_2O$$

Trong đó: LPL: Lipoprotein lipase; GK: Glycerol kinase; GPO: Glycerol phosphate oxidase [2].

Nồng độ của triglyceride trong bệnh phẩm sẽ tỷ lệ thuận với độ hấp thụ quang của hợp chất màu ở bước sóng 660/800nm

+ Giá trị tham chiếu theo NCEP [41]:

- < 1,7 mmol/L (150 mg/dL): Bình thường
- 1,7–2,25 mmol/L (150–199 mg/dL): Cao đáng ngờ
- 2,26–5,64 mmol/L (200–499 mg/dL): Cao
- ≥ 5,65 mmol/L (500 mg/dL): Rất cao

Xét nghiệm low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) máu

+ Phương pháp xét nghiệm: so màu bằng enzyme

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

+ Nguyên lý kỹ thuật được tóm tắt qua sơ đồ phản ứng sau:

$$\mathrm{LDL-C + 2H_2O + 2O_2} \xrightarrow{CHE\ và\ CHO, Thuốc\ thử\ loại\ bỏ\ nhóm\ bảo\ vệ} \mathrm{2Cholest-4-en-3-one + \ 2\ axit\ béo + 2H_2O}$$

$$\mathrm{2H_2O_2 + 4-AA + HDAOS} \xrightarrow{\mathrm{POD}} Thuốc\ nhuộm\ xanh\ lam^{+} + OH^{-} + \mathrm{3H_2O}$$ [2]

+ Giá trị tham chiếu theo NCEP [41]:

- < 2,6 mmol/L (100 mg/dL): Tối ưu
- 2,6–3,3 mmol/L (100–129 mg/dL): Gần tối ưu / Trên tối ưu
- 3,4–4,1 mmol/L (130–159 mg/dL): Cao đáng ngờ
- 4,1–4,9 mmol/L (160–189 mg/dL): Cao
- ≥ 4,9 mmol/L (190 mg/dL): Rất cao

Xét nghiệm high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) máu

+ Phương pháp xét nghiệm: so màu bằng enzyme

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

+ Sơ đồ phản ứng của phương pháp:

$$\mathrm{LDL, VLDL\ và\ chylomicron} \xrightarrow{\mathrm{Kháng\ thể\ kháng\ \beta-lipoprotein\ ở\ người}} \mathrm{Phức\ hợp\ kháng\ thể-kháng\ nguyên}$$

$$\mathrm{HDL-C + H_2O_2 + O_2} \xrightarrow{CHE\ và\ CHO} \mathrm{Cholest-4-en-3-one + Axit\ béo + H_2O_2}$$

$$\mathrm{H_2O_2 + 4-AA + F-DAOS} \xrightarrow{POD} Thuốc\ nhuộm\ xanh\ lam^{+} + \mathrm{F^{-} + 2H_2O}$$ [2]

+ Giá trị tham chiếu theo NCEP [41]:

- < 1,03 mmol/L (< 40 mg/dL): HDL-C thấp (yếu tố nguy cơ chính đối với bệnh tim mạch vành)
- ≥ 1,55 mmol/L (≥ 60 mg/dL): HDL-C cao (yếu tố nguy cơ "âm tính" đối với bệnh tim mạch vành

Xét nghiệm định lượng microalbumin niệu (MAU):

+ Sử dụng mẫu nước tiểu ngẫu nhiên được lấy cùng thời điểm lấy máu xét nghiệm

+ Phương pháp xét nghiệm: Thuốc thử albumin trong nước tiểu được dùng để đo nồng độ albumin bằng phương pháp đo độ đục

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

+ Nguyên lý kỹ thuật: Trong phản ứng, các kháng thể kháng albumin huyết thanh người kết hợp với albumin từ mẫu, tạo thành các phức hợp miễn dịch. Các phức hợp này tán xạ ánh sáng, với cường độ tán xạ tỷ lệ thuận với kích thước, hình dạng

và nồng độ của chúng. Mức hấp thụ ánh sáng từ các phức hợp kết tụ này cũng tỷ lệ thuận với nồng độ albumin trong mẫu.

+ Giá trị bình thường: < 20 mg/L hoặc < 30 mg/24 giờ [2].

Xét nghiệm định lượng protein niệu:

+ Sử dụng mẫu nước tiểu ngẫu nhiên được lấy cùng thời điểm lấy máu xét nghiệm

+ Phương pháp xét nghiệm: Phương pháp đo màu để định lượng protein toàn phần trong nước tiểu

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

+ Nguyên lý kỹ thuật: Pyrogallol đỏ kết hợp với molybdate tạo thành phức chất đỏ có độ hấp thụ cực đại ở 470 nm. Xét nghiệm này dựa trên sự thay đổi độ hấp thụ khi phức chất molybdate – pyrogallol đỏ liên kết với các nhóm amino cơ bản của phân tử protein. Phức chất màu xanh dương – tím được tạo thành, có độ hấp thụ cực đại ở 600 nm. Mức độ hấp thụ của phức chất này tỷ lệ thuận với nồng độ protein trong mẫu.

+ Giá trị bình thường: Âm tính hoặc < 0,15 g/L [2].

Xét nghiệm định lượng creatinin niệu:

+ Sử dụng mẫu nước tiểu ngẫu nhiên được lấy cùng thời điểm lấy máu xét nghiệm

+ Phương pháp xét nghiệm: Xét nghiệm đo màu động học (phương pháp Jaffé)

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

+ Nguyên lý kỹ thuật: creatinin tạo phức hợp màu vàng cam với acid picric trong môi trường kiềm. Sự thay đổi mật độ quang được đo ở bước sóng 520/800 nm tỉ lệ với nồng độ creatinin trong mẫu bệnh phẩm.

+ Giá trị bình thường:

< 40 tuổi: 2121–34652 µmol/L; ≥ 40 tuổi: 1944–28995 µmol/L

9,0–21,0 mmol/24giờ (nam); 7,0–14,0 mmol/24 giờ (nữ) [2].

Tính tỷ số albumin niệu/creatinin niệu (ACR) [81]:

$$\text{ACR} = \frac{\text{Albumin trong nước tiểu (mg/L hoặc mg/dL)}}{\text{Creatinin trong nước tiểu (mg/L hoặc mg/dL)}}$$

Đơn vị được biểu diễn dưới dạng mg/g hoặc mg/mmol

Giá trị:

- < 30 mg/g: Bình thường.
- 30–300 mg/g: Albumin niệu vi thể

- 300 mg/g: Albumin niệu đại thể.

Tính tỷ số protein niệu/creatinin niệu (PCR) [81]:

$$\text{PCR} = \frac{\text{Protein trong nước tiểu (mg/L hoặc mg/dL)}}{\text{Creatinin trong nước tiểu (mg/L hoặc mg/dL)}}$$

Đơn vị được biểu diễn dưới dạng mg/g hoặc mg/mmol

Giá trị:

- < 150 mg/g: Bình thường.
- 150–500 mg/g Protein niệu nhẹ.
- > 500 mg/g: Protein niệu nặng.

Đối với BTM giai đoạn 1 và giai đoạn 2: chúng tôi chọn các BN có ACR ≥ 30 mg/g hoặc PCR ≥ 150 mg/g.

Xét nghiệm canxi máu toàn phần:

+ Phương pháp xét nghiệm: Xét nghiệm đo màu quang học để định lượng canxi toàn phần trong huyết thanh, 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 (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

$$Ca^{2+} + Arsenazo\ III \xrightarrow{pH6,9} Phức\ hợp\ Ca - Arsenazo\ III\ (tím)$$

+ Giá trị bình thường: 2,15–2,55 mmol/L [2].

+ Công thức tính canxi máu toàn phần hiệu chỉnh theo albumin máu:

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

Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn canxi máu (dựa vào nồng độ canxi máu hiệu chỉnh) [46]:

- Canxi máu bình thường: 2,10–2,37 mmol/L
- Canxi máu cao: > 2,54 mmol/L
- Canxi máu thấp: < 2,10 mmo/l

Xét nghiệm phospho máu:

+ Phương pháp kỹ thuật: Phương pháp đo quang để định lượng phospho vô cơ trong huyết thanh, 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 $(NH4)_3[PO_4(MoO_3)_{12}]$. 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.

$$7H_3PO_4 + 12(Mo_7O_{24})^{6-} + 72H^+ \rightarrow 7H_3PO_4(MoO_3)_{12} + 36H_2O$$

+ Giá trị bình thường: 0,87–1,45 mmol/L (2,7–4,5 mg/dL) [2].

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn phospho máu theo KDOQI 2003 [46]:

- BTM giai đoạn 3–4: Phospho < 0,87 hoặc > 1,49 mmol/L
- BTM giai đoạn 5–5D: Phospho < 1,13 hoặc > 1,78 mmol/L

Công thức chuyển đổi đơn vị: mmol/L= 0,323 x mg/dL

Chỉ số Ca x P

+ Chỉ số Ca x P: Là tích của canxi máu hiệu chỉnh theo albumin máu nhân với phospho máu.

+ Đơn vị: $mmol^2/L^2$ hoặc mg^2/mL^2

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn chỉ số Ca x P theo KDOQI 2003 [46],[67] :

Bình thường: < 4,4 $mmol^2/L^2$ (< 55 mg^2/mL^2)

Tăng: ≥ 4,4 $mmol^2/L^2$ (≥ 55 mg^2/mL^2)

Xét nghiệm PTH máu:

+ 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 µL 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.

+ Giá trị bình thường: 15–65 pg/mL [2].

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn PTH máu theo KDOQI 2003 [46]:

- 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 5D: 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) [82].

Xét nghiệm 25(OH)D

+ 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 xét nghiệm sinh hóa miễn dịch DxI 800 của hệ thống Beckman Coulter.

+ 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 R2 (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.

Kết quả: Nồng độ chất cần định lượng được tính toán dựa trên đường cong chuẩn, sử dụng phương pháp chuẩn 2 điểm và đường cong gốc cung cấp bởi nhà sản xuất. Nồng độ chất phân tích tỷ lệ thuận với cường độ ánh sáng đo được.

+ Giá trị bình thường: 50–80 nmol/L (20–30 ng/mL) [2].

+ Chẩn đoán rối loạn 25(OH)D máu theo tiêu chuẩn của KDOQI 2003 [46] :

- Không đầy đủ 25(OH)D (insufficiency) khi 25(OH)D $\leq$ 30 ng/mL
- Thiếu 25(OH)D (deficiency) khi 25(OH)D $\leq$ 15 ng/mL

Tiêu chuẩn chẩn đón rối loạn khoáng xương theo giai đoạn bệnh thận mạn theo KDOQI 2003 và bổ sung theo KDIGO2017:

Bảng 2.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn khoáng xương theo KDOQI 2003 và bổ sung theo KDIGO 2017 [46], [82]

Yếu tố	Ngưỡng rối loạn
Ca_hc (mmol/L)	< 2,1 hoặc > 2,54
Phospho (mmol/L)	< 0,87 hoặc > 1,45 (GĐ 1–2); < 0,87 hoặc > 1,49 (GĐ 3–4) < 1,13 hoặc > 1,78 (GĐ 5 & LMCK)
PTH (pg/mL)	< 15 hoặc > 65 (GĐ 1–2); < 35 hoặc > 70 (GĐ 3) < 70 hoặc > 110 (GĐ 4) < 130 hoặc > 600 (khuyến cáo 2–9 lần giới hạn trên) (GĐ 5 & LMCK)
25(OH)D (ng/mL)	≤ 30

Số lượng rối loạn khoáng xương được xác định bằng tổng số chỉ số sinh hóa (canxi hiệu chỉnh, phospho, PTH và 25(OH)D) có giá trị nằm trong ngưỡng rối loạn theo khuyến cáo trên.

2.2.4.6. Đo mật độ xương và cách đánh giá

- Phương tiện: Mật độ xương được đo bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA), sử dụng máy Hologic Discovery Wi do Hoa Kỳ sản xuất.

- Nguyên tắc:

+ Sử dụng tia X với hai mức năng lượng khác nhau để quét qua khối xương, thiết bị sẽ đo độ hấp thụ năng lượng tia X của xương và tính toán khối lượng khoáng chất của xương (BMC: Bone Mineral Content) (đơn vị gram)

+ Thiết bị đồng thời đo trực tiếp diện tích (S) của khối xương, đơn vị tính là cm^2.

+ Mật độ xương (BMD: Bone Mineral Density) được tính bằng cách chia BMC cho diện tích S, và kết quả được biểu thị bằng đơn vị $gram/cm^2$.

- Chống chỉ định:

Tuyệt đối: Phụ nữ mang thai, do nguy cơ tia X ảnh hưởng đến thai nhi.

Tạm thời: Bệnh nhân vừa sử dụng iod, barium, hoặc đồng vị phóng xạ (chờ ít nhất 7 ngày nhằm tránh ảnh hưởng đến độ chính xác của kết quả đo.).

Nhiễm trùng cấp tính hoặc tổn thương da tại vùng cần đo.

- Người thực hiện đo MĐX, quy trình vận hành và đo MĐX:

Người thực hiện: việc đo mật độ xương được thực hiện bởi kỹ thuật viên chuyên trách tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, đã được đào tạo và có chứng chỉ về vận hành máy DXA, có kinh nghiệm trên 5 năm đo và xử lý kết quả DXA, tuân thủ quy trình chuẩn hóa của nhà sản xuất.

Vận hành máy DXA: Hệ thống DXA (Hologic Discovery Wi, Hoa Kỳ) được hiệu chuẩn hàng ngày bằng phantom chuẩn theo khuyến cáo của Hội Đo Mật Độ Xương Lâm Sàng Quốc tế (ISCD: International Society for Clinical Densitometry) và hướng dẫn của nhà sản xuất, nhằm đảm bảo tính chính xác và ổn định của phép đo. Độ tin cậy (reliability) của thiết bị được kiểm soát với hệ số biến thiên (CV%) < 1% cho vùng cổ xương đùi và < 2% cho vùng cột sống thắt lưng, đáp ứng tiêu chuẩn quốc tế.

Quy trình đo MĐX: Bệnh nhân được hướng dẫn nằm đúng tư thế, loại bỏ toàn bộ vật dụng kim loại trên cơ thể trước khi đo. Đo mật độ xương được thực hiện tại 2 vị trí chuẩn là cột sống thắt lưng (L1–L4) và khớp háng. Tại vùng khớp háng, phần mềm DXA tự động phân tích các phân vùng bao gồm cổ xương đùi (Neck), mấu chuyển (Troch), vùng gian mấu chuyển (Inter) và tam giác Ward (Ward's). Giá trị TBXĐ (Total Hip) được tính là mật độ xương trung bình của ba phân vùng khớp háng: cổ xương đùi (Neck), mấu chuyển (Troch) và vùng gian mấu chuyển (Inter). Tất cả dữ liệu thu được được phân tích và xác nhận bởi bác sĩ chẩn đoán hình ảnh [56].

- Đối tượng được đo MĐX: Nhóm chứng được lựa chọn từ người khỏe mạnh đến khám sức khỏe tổng quát, không có bệnh lý hoặc triệu chứng nghi ngờ giảm mật độ xương, do đó chúng tôi không đo MĐX. Việc thực hiện đo MĐX ở nhóm chứng không mang lại giá trị bổ sung đáng kể cho mục tiêu nghiên cứu, đồng thời làm tăng chi phí và gánh nặng cho người tham gia. Hơn nữa, các giá trị tham chiếu T-score và Z-score đã được chuẩn hóa trên dân số khỏe mạnh theo khuyến cáo của ISCD và KDIGO 2017. Ở nhóm bệnh, mật độ xương chỉ được khảo sát ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3–5D, không thực hiện ở giai đoạn 1–2. Lý do là ở giai đoạn sớm, mức lọc cầu thận giảm nhẹ, các rối loạn chuyển hóa xương–khoáng chất chủ yếu mới xuất hiện ở mức nội tiết – sinh hóa (như giảm Klotho, tăng nhẹ FGF23, giảm calcitriol) mà chưa gây thay đổi cấu trúc xương có thể phát hiện bằng DXA. Theo KDIGO 2017, biến đổi xương có ý nghĩa lâm sàng thường biểu hiện từ BTM giai đoạn 3 trở đi. Đo mật độ xương ở bệnh thận giai đoạn sớm không mang lại giá trị so sánh đáng kể,

đồng thời làm tăng chi phí và phơi nhiễm tia X không cần thiết. Vì vậy, chúng tôi chỉ đo mật độ xương ở giai đoạn 3–5D.

- Đánh giá loãng xương thông qua T-score: Đo mật độ xương bằng phương pháp DEXA và đánh giá thông qua T-score là cách tiếp cận được WHO và ISCD khuyến cáo để xác định tình trạng giảm mật độ xương và nguy cơ gãy xương ở người lớn. Theo KDIGO 2017, T-score vẫn có giá trị tiên lượng nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn (GĐ3A–GĐ5D), đặc biệt khi kết hợp với các yếu tố lâm sàng và rối loạn khoáng xương. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn sử dụng T-score làm chỉ số chính nhằm đảm bảo tính thống nhất khi phân tích và thuận lợi trong so sánh với các nghiên cứu quốc tế. Việc áp dụng T-score cũng phản ánh đúng đặc điểm của quần thể nghiên cứu, trong đó đa số đối tượng ≥ 50 tuổi – nhóm được WHO và ISCD khuyến cáo sử dụng T-score để đánh giá mật độ xương [68],[82]

Bảng 2.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán Loãng xương theo Tổ chức Y tế Thế giới [79]

Phân loại	Điểm số T (T-score)
Xương bình thường	T-score ≥ –1,0 SD
Thiếu xương (Osteopenia)	T-score nằm giữa –1,0 SD đến –2,5 SD
Loãng xương (Osteoporosis)	T-score ≤ –2,5 SD
Loãng xương nặng	T-score ≤ –2,5 SD kèm có tiền sử gãy xương ít nhất 1 lần

Phân loại tình trạng mật độ xương được thực hiện theo từng vị trí đo và theo phương pháp "tổng hợp" (theo WHO), dựa trên giá trị T-score thấp nhất trong ba vị trí (cột sống thắt lưng, cổ xương đùi và toàn bộ xương đùi). Theo đó, bệnh nhân được xếp vào nhóm loãng xương nếu có ít nhất một vị trí được phân loại là loãng xương; nếu không có loãng xương nhưng có ít nhất một vị trí thiếu xương thì xếp vào nhóm thiếu xương; và chỉ được xếp bình thường khi tất cả các vị trí đều trong giới hạn bình thường.

2.2.4.7. Định lượng nồng độ Klotho và cách đánh giá kết quả.

- Công cụ thực hiện: Máy xét nghiệm ELISA tự động 4 khay Immunomat (virion\serion) do Đức sản xuất.

- Bộ kit xét nghiệm Klotho: Nồng độ Klotho huyết thanh được định lượng bằng bộ kit ELISA người (Human soluble α-Klotho Assay Kit, IBL, Nhật Bản) với khoảng đo chuẩn từ 93,75 đến 6000 pg/mL, giới hạn phát hiện (LOD) 6,15 pg/mL, độ nhạy

phân tích 6,15 pg/mL. Bộ kit được nhập khẩu và phân phối tại Việt Nam thông qua IBL America (Hoa Kỳ). Các dung dịch chuẩn được pha loãng tuần tự từ 6.000 pg/mL đến 93,75 pg/mL để thiết lập đường cong chuẩn. Độ lặp lại nội kiểm (intra-assay CV) < 3,5% và độ lặp lại giữa các lô (inter-assay CV) < 11,4%. Theo báo cáo thử nghiệm của nhà sản xuất, nồng độ Klotho huyết thanh ở người khỏe mạnh (n = 30) dao động từ 125,61 đến 1002,05 pg/mL [65].

- Lấy và tách huyết thanh: Máu tĩnh mạch được lấy vào ống không chứa chất chống đông. Sau khi lấy, mẫu được để yên ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút để đông tụ hoàn toàn. Mẫu sau đó được ly tâm bằng máy ly tâm lạnh ở nhiệt độ 4°C với tốc độ 3.000 vòng/phút trong 15 phút. Lớp huyết thanh trong được tách nhẹ nhàng bằng pipet vô trùng và chia vào các ống aliquot nhỏ để hạn chế chu kỳ đông – rã đông.

- Bảo quản mẫu: Các mẫu huyết thanh sau khi tách được bảo quản đông sâu ở -40°C cho đến khi phân tích.

- Phân tích: Tất cả các mẫu được rã đông một lần duy nhất và phân tích đồng thời trong cùng một đợt bằng phương pháp ELISA nhằm giảm biến thiên kỹ thuật.

- Nguyên tắc: Xét nghiệm theo phương pháp ELISA sandwich pha rắn (phương pháp hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme). Quy trình gồm các bước chính: đầu tiên, một kháng thể sơ cấp được phủ lên bề mặt các giếng trong tấm phản ứng. Sau đó, mẫu thử hoặc chất chuẩn được thêm vào để xảy ra phản ứng đầu tiên, trong đó chất cần đo được gắn vào kháng thể sơ cấp. Tiếp theo, kháng thể thứ cấp có liên kết với enzyme HRP (Horseradish Peroxidase) được thêm vào, tạo nên phản ứng thứ hai với chất cần đo. Sau khi rửa sạch các kháng thể không liên kết, dung dịch Tetra Methyl Benzidine (TMB) được nhỏ vào. TMB sẽ phản ứng với enzyme HRP để tạo ra sự thay đổi màu sắc, giúp xác định kết quả xét nghiệm.

Hình 2.2. Máy xét nghiệm ELISA tự động 4 khay Immunomat (virion\serion)

Hình 2.3. Bộ hóa chất xét nghiệm Klotho huyết thanh do hãng Immuno-Biological Laboratories (IBL), Nhật Bản sản xuất

- Các bước tiến hành:

(1) Chuẩn bị giếng trắng (blank): Xác định các giếng dành cho mẫu trắng. Thêm 100 µL "dung dịch đệm EIA" vào mỗi giếng này.

(2) Thêm mẫu thử và chất chuẩn đã chuẩn bị: Thêm 100 µL mẫu thử và 100 µL chất chuẩn đã chuẩn bị vào các giếng tương ứng.

(3) Ủ với nắp đậy (phản ứng lần 1): Đậy nắp đĩa và ủ trong khoảng thời gian và nhiệt độ theo hướng dẫn của bộ kit.

(4) Rửa đĩa: Rửa các giếng bằng dung dịch rửa đã chuẩn bị để loại bỏ các chất không liên kết. Loại bỏ hoàn toàn dung dịch rửa sau mỗi lần rửa.

(5) Thêm kháng thể gắn enzyme đã chuẩn bị (cộng hợp): Thêm 100 µL kháng thể gắn enzyme (thường là HRP) vào mỗi giếng.

(6) Ủ với nắp đậy (phản ứng lần 2): Đậy nắp đĩa và tiếp tục ủ theo thời gian và nhiệt độ quy định.

(7) Rửa đĩa lần nữa: Lặp lại bước rửa để loại bỏ kháng thể gắn enzyme không liên kết.

(8) Thêm "dung dịch cơ chất TMB": Thêm 100 µL dung dịch TMB vào mỗi giếng.

(9) Ủ trong bóng tối: Để đĩa trong điều kiện tối để phản ứng phát triển màu sắc.

(10) Thêm "dung dịch dừng phản ứng (thường chứa axit sulfuric hoặc axit phosphoric)": Thêm 100 µL dung dịch dừng phản ứng vào mỗi giếng để ngừng phản ứng enzyme.

(11) Đo mật độ quang học: Trước khi đo, đảm bảo đáy đĩa sạch và không có bọt khí trên bề mặt dung dịch. Đo mật độ quang của các giếng mẫu thử và chất chuẩn so với giếng trắng ở bước sóng 450 nm. Nếu sử dụng hai bước sóng, bước sóng chính là 450 nm và bước sóng phụ từ 600 đến 650 nm.

Bảng 2.6. Các bước tiến hành định lượng nồng độ Klotho huyết thanh theo kỹ thuật ELISA

Hóa chất	**Mẫu**	**Chuẩn**	**Mẫu trắng**	**Hóa chất trắng**
	Mẫu 100 µL	Chuẩn pha loãng (Ống 1–7) 100 µL	Dung dịch EIA (Ống 8) 100 µL	EIA 100 µL
Ủ 60 phút ở nhiệt độ phòng với nắp đậy đĩa				
Rửa đĩa 4 lần (dung dịch rửa hơn 350 µL)				
Cơ chất	100 µL	100 µL	100 µL	-
Ủ 30 phút ở nhiệt độ phòng				
Rửa đĩa 5 lần (dung dịch rửa hơn 350 µL)				
Chất tạo màu	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL
Ủ 30 phút ở nhiệt độ phòng (được che chắn)				
Dung dịch dừng	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL

- Cách đánh giá kết quả: Giá trị nồng độ Klotho huyết thanh của các mẫu được xác định bằng cách nội suy từ đường cong chuẩn được xây dựng dựa trên các dung dịch chuẩn có nồng độ từ 93,75 đến 6.000 pg/mL. Kết quả được biểu thị bằng đơn vị pg/mL. Các mẫu có giá trị vượt ngoài khoảng đo chuẩn được xử lý theo hướng dẫn của nhà sản xuất (pha loãng mẫu và đo lại). Giá trị Klotho huyết thanh được sử dụng cho các phân tích thống kê tiếp theo nhằm so sánh giữa các nhóm nghiên cứu và đánh giá mối liên quan với các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng.

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi được phân tích trên phần mềm: SPSS 22.0 [9].

2.2.5.1. 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:

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

Công thức tính trung bình:

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

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.

Xi: Giá trị của từng quan sát.

n: Số quan sát.

+ Nếu không có phân phối chuẩn, sử dụng trung vị (median), giá trị nhỏ nhất (min) và lớn nhất (max).

- Phân phối chuẩn: Kiểm định thống kê được áp dụng để kiểm tra xem các biến số định lượng có tuân theo phân phối chuẩn hay không. Bên cạnh đó, biến số được coi là có phân phối chuẩn nếu trung vị của nó nằm trong khoảng ±10% giá trị trung bình.

- Trong các phép xử lý số liệu, một số dữ liệu có phân phối không chuẩn, chúng tôi sử dụng phép biến đổi số liệu bằng logarit 10 hoặc 1/logarit 10.

2.2.5.2. Kiểm định thống kê sử dụng trong phân tích số liệu

- Đối với biến định tính:

+ Sử dụng kiểm định χ^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 (≥ 3): Dùng kiểm định ANOVA.

+ Nếu không có phân phối chuẩn:

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

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

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

2.2.5.3. 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):

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

Xi, Yi: 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.

- Đánh giá mức độ tương quan:

- r = 0: Không có mối tương quan
- r < 0: Tương quan nghịch chiều giữa 2 biến số
- r > 0: Tương quan thuận chiều giữa 2 biến số
- | r | ≤ 0,33: Tương quan yếu
- 0,33 < | r | ≤ 0,66: Tương quan chặt chẽ
- | r | > 0,66: Tương quan rất chặt chẽ

2.2.5.4. Phân tích hồi quy

- Hồi quy 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,

β_0: Hệ số chặn

β_1: Hệ số hồi quy, tính theo:

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

ϵ: Sai số

- Hồi quy đa biến: Các biến độc lập liên quan từ hồi quy đơn biến sẽ được đưa vào mô hình hồi quy đa biến (phương pháp Enter).

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 (X1, X2, ..., X_k):

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

β_0: Hệ số chặn.

β_1, β_2, ..., β_k : Hệ số hồi quy của các biến độc lập.

ϵ: Sai số.

- Hồi quy logistic được sử dụng để xác định mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với nguy cơ xuất hiện biến cố (biến phụ thuộc nhị phân). Các biến độc lập có ý nghĩa trong phân tích đơn biến được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến nhằm xác định các yếu tố độc lập có liên quan với biến kết cục. Kết quả được trình bày dưới dạng tỷ số odds (OR) và khoảng tin cậy 95% (CI), với ngưỡng ý nghĩa thống kê được xác định là $p < 0,05$.

2.2.5.5. Vẽ đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic curve)

- Đường cong ROC được sử dụng để đánh giá giá trị chẩn đoán

Diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under the Curve) đo lường khả năng phân loại tổng thể của mô hình.

- 0.9 - 1.0: Hiệu quả rất tốt.
- 0.8 - 0.9: Hiệu quả tốt.
- 0.7 - 0.8: Hiệu quả khá.
- 0.6 - 0.7: Hiệu quả trung bình.
- 0.5 - 0.6: Hiệu quả thấp (gần như không có giá trị).

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

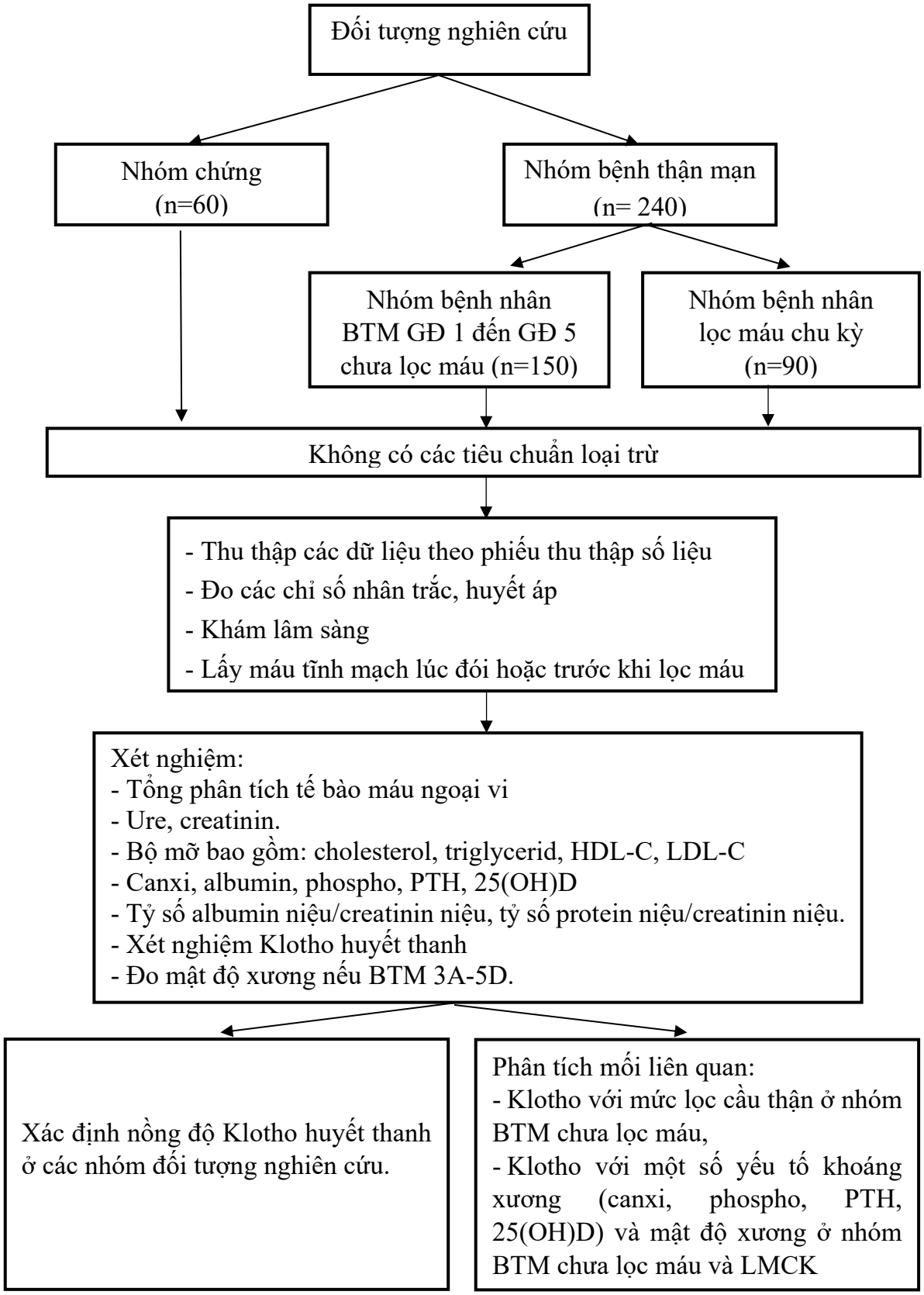
- Đề cương nghiên cứu đã được thông qua và cho phép tiến hành bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Trường Đại học Y- Dược, Đại Học Huế (số H2022/502) và Bệnh viện Thống Nhất (số 61/2022/BVTN-HĐYĐ).

- Đối tượng nghiên cứu đồng ý tham gia nghiên cứu và thông tin của bệnh nhân được bảo mật.

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

- Quá trình nghiên cứu được thực hiện theo đúng các chuẩn mực đạo đức cơ bản trong nghiên cứu y sinh học tại Việt Nam.

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 300 người gồm 60 người khỏe mạnh làm nhóm chứng, 150 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 chưa lọc máu (gọi tắt là nhóm Bệnh thận mạn) và 90 bệnh nhân lọc máu chu kỳ (gọi tắt là nhóm LMCK) tại Bệnh viện Thống Nhất, chúng tôi ghi nhận được các kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm NC / Tuổi	Nhóm chứng[1] (n = 60)	Nhóm bệnh		
		Bệnh thận mạn[2] (n = 150)	LMCK[3] (n = 90)	Chung[4] (n $_{2+3}$= 240)
Trung bình	60,02 ± 9,52	64,17 ±15,26	62,20 ± 14,91	63,43 ±15,13
Nhỏ nhất	22	18	22	18
Lớn nhất	76	88	85	88
p	$p^{1\&2}$; $p^{1\&3}$; $p^{2\&3}$; $p^{1\&4}$ >0,05			

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nhóm bệnh (bao gồm bệnh thận man giai đoạn 1 đến 5 chưa lọc máu và LMCK) so với nhóm chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Tuổi trung bình giữa nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu và nhóm lọc máu chu kỳ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.2. Đặc điểm giới của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm		Giới		Tổng cộng	p
		Nữ	Nam		
Chứng[1] (n =60)	n	30	30	60	$p^{1\&2} > 0,05$ $p^{1\&3} > 0,05$
	%	50,0	50,0	100,0	
Bệnh thận mạn[2] (n =150)	n	57	93	150	
	%	38,0	62,0	100,0	
LMCK[3] (n =90)	n	44	46	90	
	%	48,9	51,1	100,0	
Tổng cộng	n	131	169	300	
	%	43,7	56,3	100,0	

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ giới tính giữa các nhóm nghiên cứu (p > 0,05)

Bảng 3.3. Đặc điểm BMI của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm	**Nhóm chứng[1] (n = 60)**		**Bệnh thận mạn[2] (n = 150)**		**LMCK[3] (n = 90)**	
BMI (kg/m^2)	22,78±1,53		23,67±2,82		22,80±2,89	
	$p^{1\&2} < 0,05$; $p^{1\&3} > 0,05$; $p^{2\&3} < 0,05$					
	Nữ (n=30)	**Nam (n=30)**	**Nữ (n=57)**	**Nam (n=93)**	**Nữ (n=44)**	**Nam (n=46)**
	22,47 ± 1,63	23,08 ± 1,38	23,24 ± 2,77	23,93 ± 2,83	22,43 ± 3,16	23,16 ± 2,59
	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Nhận xét: Nhóm bệnh thận mạn có BMI cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng và nhóm LMCK. BMI giữa nam và nữ trong mỗi nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4. Đặc điểm huyết áp của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm	**Nhóm chứng[1] (n = 60)**	**Bệnh thận mạn[2] (n = 150)**	**LMCK[3] (n = 90)**
HATT (mmHg)	116,75 ± 10,33	130,0 3± 14,62	147,33 ± 17,34
	$p^{1\&2;} < 0,0001$; $p^{1\&3} < 0,0001$; $p^{2\&3} < 0,0001$		
HATTr (mmHg)	71,42 ± 8,93	79,40 ± 9,54	84,44 ± 8,63
	$p^{1\&2} < 0,0001$; $p^{1\&3} < 0,0001$; $p^{2\&3} < 0,05$		
Tăng huyết áp		70/150 (46,7%)	74/90 (82,2%)
		$p^{2\&3} < 0,001$	

Nhận xét:

- Huyết áp tâm thu và tâm trương tăng dần từ nhóm chứng đến nhóm bệnh thận mạn và cao nhất ở nhóm lọc máu chu kỳ ($p < 0,0001$).

- Tỷ lệ tăng huyết áp ở nhóm LMCK cao hơn so với nhóm bệnh thận mạn ($p < 0,001$)

Bảng 3.5. Đặc điểm tiền căn của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm tiền căn	Bệnh thận mạn[2] (n = 150)	LMCK[3] (n = 90)	p
Tăng huyết áp (n, %)	126 (84,0)	88 (97,8)	< 0,01
Đái tháo đường (n, %)	68 (45,3)	34 (37,8)	> 0,05
Đột quỵ (n, %)	13 (8,7)	6 (6,7)	> 0,05
Nhồi máu cơ tim (n, %)	16 (10,7)	18 (20,0)	> 0,05
Thời gian phát hiện BTM trung bình (tháng)	24,03 ± 25,57	94,34 ± 42,15	< 0,01
Thời gian lọc máu trung bình (tháng) (thấp nhất-cao nhất)		46,74 ± 40,31 (3-168)	

Nhận xét:

- Tăng huyết áp và đái tháo đường là tiền căn phổ biến ở cả hai nhóm bệnh thận mạn và LMCK, bệnh nhân LMCK hầu hết đều có tiền căn tăng huyết áp.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tiền căn mắc đái tháo đường, đột quỵ, nhồi máu cơ tim giữa hai nhóm.

- Thời gian lọc máu trung bình của bệnh nhân LMCK khá cao (46,74 ± 40,31 tháng).

Bảng 3.6. Đặc điểm thiếu máu của các đối tượng nghiên cứu

Chỉ số / Mức độ thiếu máu	Nhóm chứng (n=60)	Bệnh thận mạn (n=150)	LMCK (n=90)	p
Hb trung bình (g/dL)	13,92 ± 1,30	12,55 ± 2,06	10,76 ± 1,32	<0,0001
Thiếu máu nặng, n (%)	–	3 (2,0)	9 (10,0)	<0,0001
Thiếu máu vừa, n (%)	–	30 (20,0)	31 (34,4)	<0,0001
Thiếu máu nhẹ, n (%)	–	41 (27,3)	48 (53,4)	<0,0001
Bình thường, n (%)	60 (100,0)	76 (50,7)	2 (2,2)	<0,0001

Nhận xét:

- Nồng độ Hemoglobin giảm dần từ nhóm chứng đến nhóm bệnh thận mạn và thấp nhất ở nhóm LMCK, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm.

- Tỷ lệ thiếu máu mức độ nặng nhẹ, vừa, nặng ở nhóm LMCK cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh thận mạn. Ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân bình thường (không thiếu máu) ở nhóm bệnh thận mạn cao hơn rõ rệt so với nhóm LMCK.

3.1.2. Đặc điểm chức năng thận của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.7. Nồng độ ure, creatinin và mức lọc cầu thận theo nhóm nghiên cứu và giai đoạn bệnh thận mạn (CKD-EPI 2009)

Nhóm	n	Ure (mmol/L)	Creatinin (µmol/L)	MLCT (ml/phút/1,73 m²)
Theo nhóm nghiên cứu				
Nhóm chứng	60	4,87 ± 1,20	70,68 ± 9,10	91,33 ± 5,51
Bệnh thận mạn	150	10,97 ± 7,09	201,69 ± 158,72	48,89 ± 34,03
LMCK	90	24,59 ± 7,91	903,46 ± 257,72	Không áp dụng*
p		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Theo giai đoạn bệnh thận mạn				
Giai đoạn 1	30	4,74 ± 1,45	70,16 ± 12,26	99,63 ± 13,31
Giai đoạn 2	30	5,36 ± 1,45	89,39 ± 16,17	70,87 ± 8,89
Giai đoạn 3	30	8,54 ± 2,16	138,33 ± 27,93	43,63 ± 8,23
Giai đoạn 4	30	14,70 ± 4,38	244,83 ± 62,06	20,40 ± 3,97
Giai đoạn 5	30	21,51 ± 4,72	465,73 ± 123,52	9,90 ± 2,38
p		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

* MLCT không được tính ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ do creatinin máu không phản ánh chính xác chức năng thận trong nhóm này

Nhận xét: Nồng độ ure và creatinine máu tăng, MLCT giảm rõ ở các nhóm bệnh so với nhóm chứng (p < 0,0001), phản ánh mức độ suy giảm chức năng thận theo tiến triển bệnh.

3.1.3. Đặc điểm rối loạn khoáng xương của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.8. Nồng độ trung bình canxi máu hiệu chỉnh, phospho, tích số canxi × phospho của các đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Nhóm chứng[1] (n = 60)	Bệnh thận mạn[2] (n = 150)	LMCK[3] (n = 90)
Canxi_hc (mmol/L)	2,32 ± 0,09	2,36 ± 0,13	2,22 ± 0,20
p	$p^{1\&2} < 0,05$; $p^{1\&3} < 0,0001$; $p^{2\&3} < 0,0001$		
Phospho (mmol/L)	1,10 ± 0,17	1,19 ± 0,27	1,80 ± 0,62
p	$p^{1\&2} > 0,05$; $p^{1\&3} < 0,0001$; $p^{2\&3} < 0,0001$		
Ca × P ($mmol^2/L^2$)	2,57 ± 0,43	2,80 ± 0,61	3,98 ± 1,39
p	$p^{1\&2} < 0,05$; $p^{1\&3} < 0,0001$; $p^{2\&3} < 0,0001$		

Nhận xét:

- Nồng độ canxi hiệu chỉnh ở nhóm bệnh thận mạn cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng và nhóm LMCK. Nồng độ canxi hiệu chỉnh ở nhóm LMCK thấp nhất trong 3 nhóm.

- Nồng độ phospho máu ở nhóm bệnh thận mạn không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng. Nồng độ phospho máu ở nhóm LMCK cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng, nhóm bệnh thận mạn.

- Tích số canxi × phospho có giá trị trung bình tăng dần theo thứ tự nhóm chứng, nhóm bệnh thận mạn, nhóm LMCK, với sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa các nhóm.

Bảng 3.9. Nồng độ PTH của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm	Nhóm chứng[1] (n = 60)	Bệnh thận mạn[2] (n = 150)	LMCK[3] (n = 90)
PTH (pg/mL) TB ± ĐLC	43,46 ± 13,88	92,53 ± 90,79	710,27 ± 705,65
PTH (pg/mL) Trung vị (Q1-Q3)	41,20 (35,82 - 50,20)	52,53 (36,60 - 106,30)	442,55 (228,9 - 969,4)
p	$p^{1\&2\&3} < 0,0001$		

Nhận xét: Nồng độ PTH máu có trung vị tăng dần từ nhóm chứng đến nhóm bệnh thận mạn và đạt mức cao nhất ở nhóm LMCK, với sự khác biệt giữa ba nhóm có ý nghĩa thống kê.

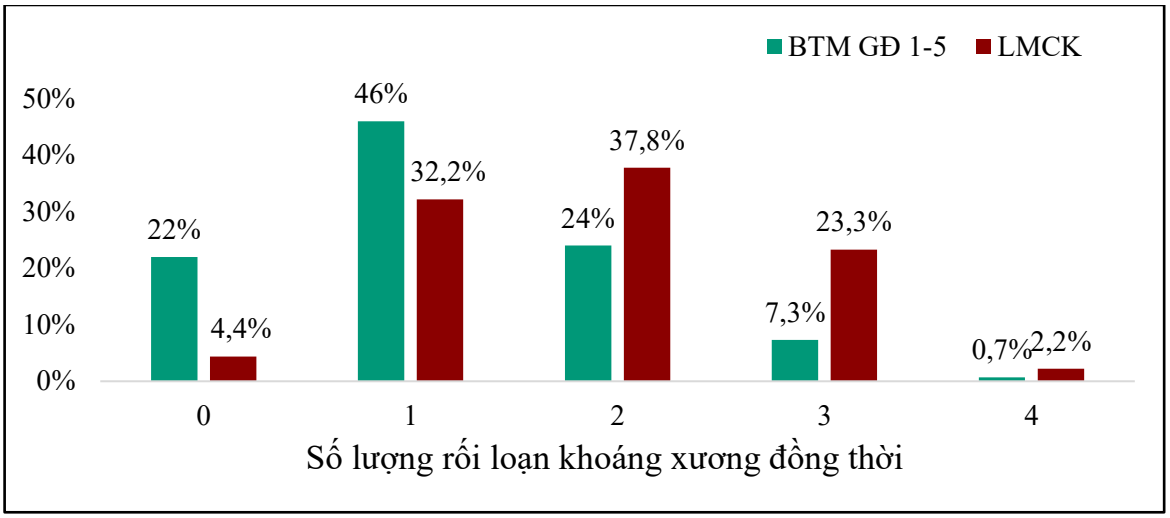
Bảng 3.10. Nồng độ 25(OH)D của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm	Nhóm chứng[1] (n = 60)		Bệnh thận mạn[2] (n = 150)		LMCK[3] (n = 90)	
25(OH)D (ng/mL)	27,79 ± 6,88		26,06±13,32		34,84±17,31	
	$p^{1\&2} > 0,05$; $p^{1\&3} < 0,05$; $p^{2\&3} < 0,0001$					
	Nữ (n=30)	**Nam (n=30)**	**Nữ (n=57)**	**Nam (n=93)**	**Nữ (n=44)**	**Nam (n=46)**
	25,98 ± 7,19	29,59 ± 6,15	23,93 ± 12,15	27,38 ± 13,88	30,35 ± 13,67	39,13 ± 19,39
	< 0,05		> 0,05		< 0,05	

Nhận xét:

- Nồng độ 25(OH)D ở nhóm chứng cao hơn nhóm bệnh thận mạn nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong khi nhóm LMCK có nồng độ 25(OH)D cao hơn cả nhóm bệnh thận man và nhóm chứng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nồng độ 25(OH)D giữa 2 giới tính nữ và giới tính nam ở nhóm chứng và nhóm LMCK. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa ở nhóm bệnh thận mạn.



Biểu đồ 3.1. Phân bố số lượng rối loạn khoáng xương ở các nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Nhóm bệnh thận mạn chủ yếu có từ 0-1 yếu tố rối loạn khoáng xương đồng thời, trong khi nhóm LMCK thường gặp từ 1-2 yếu tố và có xu hướng xuất hiện nhiều yếu tố rối loạn hơn nhóm bệnh thận mạn.

3.1.4. Đặc điểm mật độ xương, loãng xương của các đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.11. Mật độ xương trung bình đo ở cột sống thắt lưng, toàn bộ xương đùi, cổ xương đùi ở bệnh nhân bệnh thận mạn GĐ 3–5D

Mật độ xương TB ± ĐLC (g/cm^2)	**BTM GĐ 3**	**BTM GĐ 4**	**BTM GĐ 5**	**BTM GĐ 3–5[a]**	**LMCK (5D)[b]**	**p[a&b]**
n	30	30	30	90	90	
CSTL[1]	0,942 ± 0,201	0,945 ± 0,188	0,958 ± 0,196	0,948 ± 0,193	0,864 ± 0,159	< 0,05
TB XĐ[2]	0,808 ± 0,136	0,779 ± 0,179	0,796 ± 0,178	0,795 ± 0,164	0,732 ± 0,176	< 0,05
CXĐ[3]	0,651 ± 0,113	0,627 ± 0,159	0,653 ± 0,150	0,644 ± 0,141	0,577 ± 0,148	< 0,05
p[1&2&3]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Nhận xét: Mật độ xương ở nhóm LMCK thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh thận mạn GĐ 3–5 ở cả 3 vị trí CXĐ, TBXĐ, CSTL. Mật độ xương giảm dần có ý nghĩa thống kê theo thứ tự đo tại cột sống thắt lưng, toàn bộ xương đùi, cổ xương đùi ở cả hai nhóm.

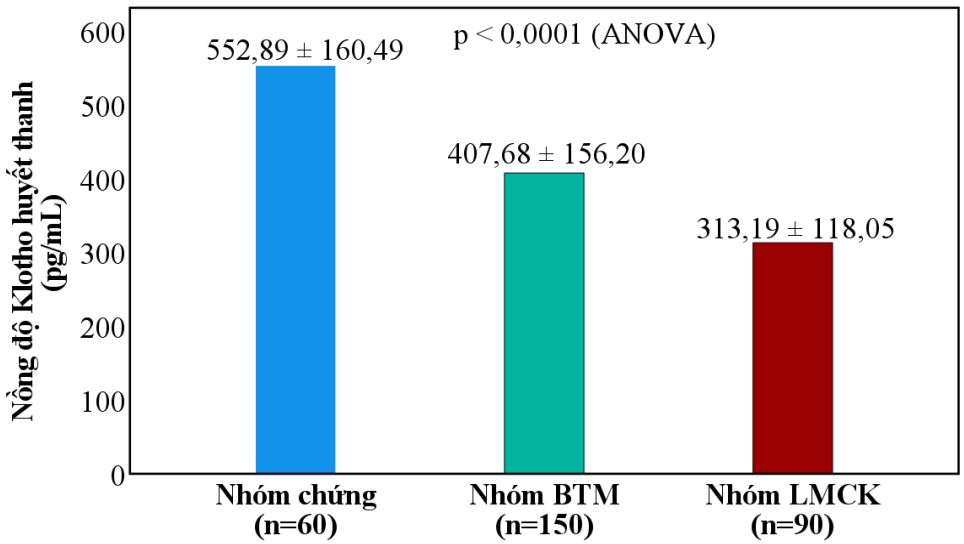
Bảng 3.12. Tỷ lệ loãng xương theo WHO dựa vào mật độ xương tại từng vị trí đo ở bệnh nhân bệnh thận mạn GĐ 3–5D

Đối tượng / Vị trí	BTM GĐ 3 (n = 30)	BTM GĐ 4 (n = 30)	BTM GĐ 5 (n = 30)	BTM GĐ 3–5[a] (n = 90)	LMCK (5D)[b] (n = 90)	p[a&b]
CSTL						
Loãng xương (n,%)	4 (13,3%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	10 (11,1%)	18 (20,0%)	> 0,05
Thiếu xương (n,%)	9 (30,0%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)	25 (27,8%)	31 (34,4%)	> 0,05
Bình thường (n,%)	17 (56,7%)	19 (63,3%)	19 (63,3%)	55 (61,1%)	41 (45,6%)	> 0,05
CXĐ						
Loãng xương (n,%)	5 (16,7%)	8 (26,7%)	7 (23,3%)	20 (22,2%)	33 (36,7%)	> 0,05
Thiếu xương (n,%)	17 (56,6%)	12 (40,0%)	11 (36,7%)	40 (44,4%)	40 (44,4%)	> 0,05
Bình thường (n,%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)	12 (40,0%)	30 (33,4%)	17 (18,9%)	**< 0,05**
TBXĐ						
Loãng xương (n,%)	1 (3,3%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	10 (11,1%)	19 (21,1%)	> 0,05
Thiếu xương (n,%)	13 (43,3%)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	32 (35,6%)	30 (33,3%)	> 0,05
Bình thường (n,%)	16 (53,3%)	16 (53,3%)	16 (53,3%)	48 (53,3%)	41 (45,6%)	> 0,05
Tổng hợp						
Loãng xương (n,%)	6 (20,0%)	8 (26,7%)	7 (23,3%)	21 (23,3%)	36 (40,0%)	**< 0,05**
Thiếu xương (n,%)	18 (60,0%)	12 (40,0%)	12 (40,0%)	42 (46,7%)	40 (44,4%)	> 0,05
Bình thường (n,%)	6 (20,0%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)	27 (30,0%)	14 (15,6%)	**< 0,05**

Nhận xét: Tỷ lệ loãng xương ở nhóm LMCK cao hơn so với nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 3–5 theo WHO (tổng hợp). Trong cả hai nhóm, tỷ lệ loãng xương và thiếu xương cao nhất khi đo tại vị trí CXĐ so với TBXĐ và CSTL.

3.2. NỒNG ĐỘ KLOTHO HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN

3.2.1. Nồng độ Klotho huyết thanh theo nhóm nghiên cứu và giai đoạn bệnh thận mạn



Biểu đồ 3.2. Nồng độ Klotho huyết thanh theo nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Nồng độ Klotho trung bình giảm dần theo thứ tự nhóm chứng, nhóm bệnh thận mạn và nhóm LMCK, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm.

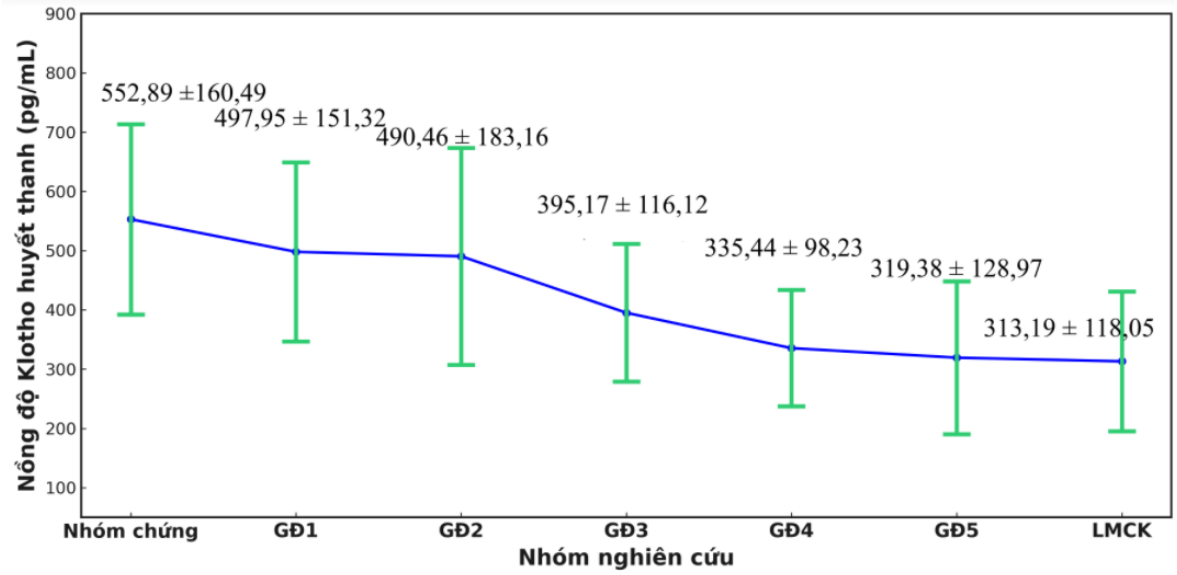
Bảng 3.13. Nồng độ Klotho theo giai đoạn bệnh thận mạn

Nhóm nghiên cứu		Chứng[a] (n=60)	GĐ1[b] (n=30)	GĐ2[c] (n=30)	GĐ3[d] (n=30)	GĐ4[e] (n=30)	GĐ5[f] (n=30)
Klotho huyết thanh (pg/mL)	Nhỏ nhất	313,84	225,52	176,25	196,53	127,50	116,25
	Lớn nhất	1058,17	882,43	885,44	598,40	515,02	623,67
	Trung bình ± ĐLC	552,89 ± 160,49	497,95 ± 151,32	490,46 ± 183,16	395,17 ± 116,12	335,44 ± 98,23	319,38 ± 128,97
	p	$p^{a\&b} > 0,05$; $p^{a\&c} > 0,05$; $p^{a\&d} < 0,0001$; $p^{a\&e} < 0,0001$; $p^{a\&f} < 0,0001$ $p^{b\&c} > 0,05$; $p^{b\&d} < 0,05$; $p^{b\&e} < 0,0001$; $p^{b\&f} < 0,0001$; $p^{c\&d} < 0,05$; $p^{c\&e} < 0,001$; $p^{c\&f} < 0,001$ $p^{d\&e} > 0,05$; $p^{d\&f} < 0,05$; $p^{e\&f} > 0,05$.					

Nhận xét:

- Nồng độ Klotho giảm có ý nghĩa từ giai đoạn 3 trở đi so với nhóm chứng, trong khi ở giai đoạn 1–2 chưa ghi nhận sự khác biệt ($p < 0,05$).

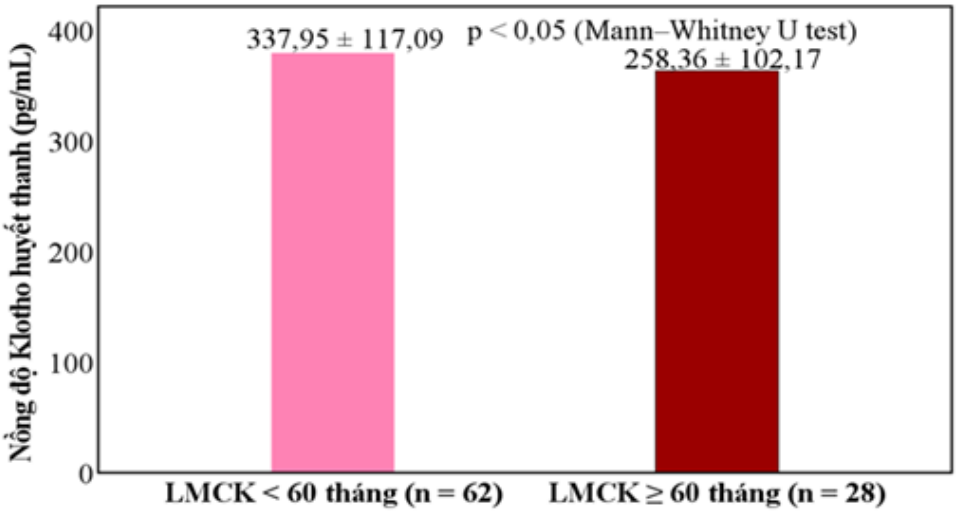
- Nồng độ Klotho khác biệt có ý nghĩa giữa giai đoạn 3 và giai đoạn 5, trong khi giai đoạn 4 không khác biệt so với hai giai đoạn này.



Biểu đồ 3.3. Nồng độ Klotho huyết thanh của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Nồng độ Klotho huyết thanh giảm dần từ nhóm chứng qua các giai đoạn tiến triển của bệnh thận mạn, và đạt mức thấp nhất ở nhóm lọc máu chu kỳ.

3.2.2. Nồng độ Klotho ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ



Biểu đồ 3.4. Nồng độ Klotho ở nhóm LMCK theo thời gian lọc máu

Nhận xét: Ở bệnh nhân LMCK, nồng độ Klotho giảm ở nhóm có thời gian lọc máu ≥ 60 tháng (5 năm) so với nhóm < 60 tháng.

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ KLOTHO HUYẾT THANH VỚI MỨC LỌC CẦU THẬN, CÁC YẾU TỐ KHOÁNG XƯƠNG VÀ MẬT ĐỘ XƯƠNG

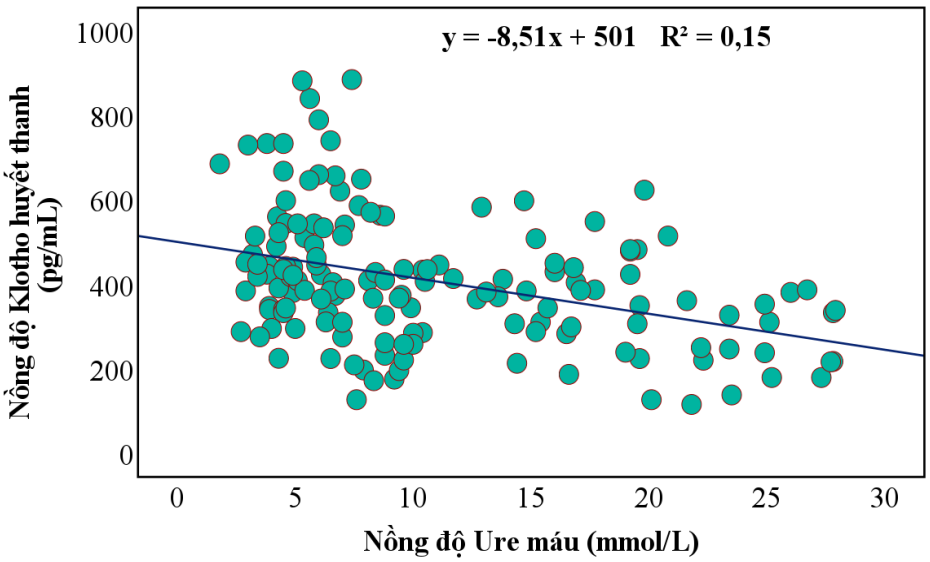
3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và mức lọc cầu thận ở nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu

3.3.1.1. Tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và chỉ số chức năng thận

Bảng 3.14. Tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và chỉ số chức năng thận

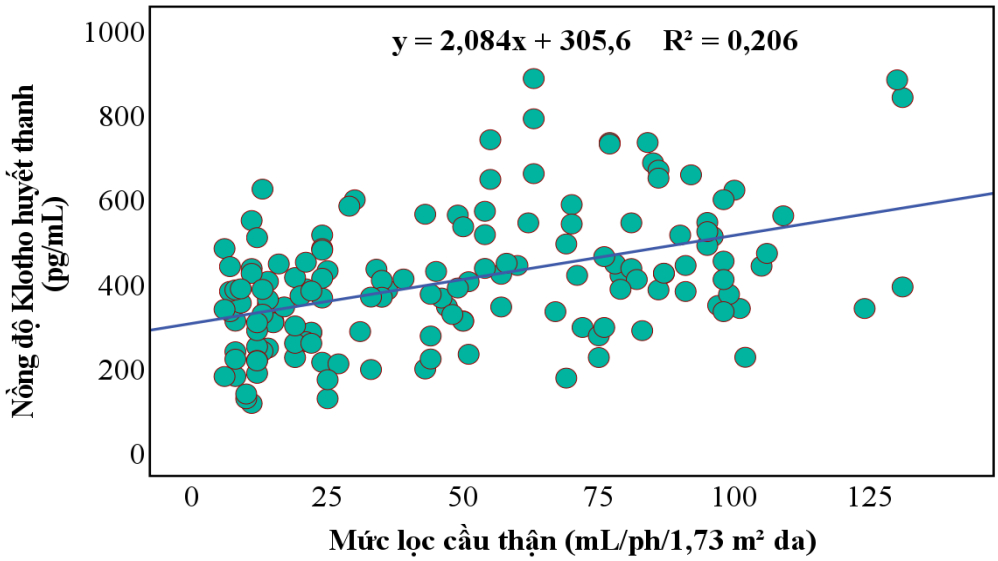
Yếu tố		Ure	Creatinin	MLCT
Klotho	r	−0,39	−0,46	0,45
	p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

Nhận xét: Nồng độ Klotho huyết thanh tương quan nghịch với ure và creatinin, đồng thời tương quan thuận với MLCT (p < 0,001).



Biểu đồ 3.5. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ Klotho huyết thanh và ure máu ở nhóm bệnh thận mạn

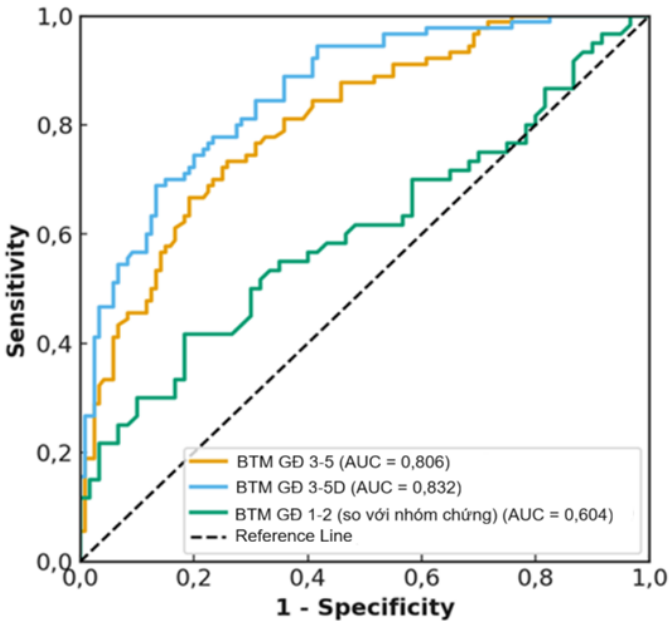
Nhận xét: Nồng độ Klotho huyết thanh có tương quan nghịch tuyến tính với ure máu ($R^2 = 0,15$).



Biểu đồ 3.6. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ Klotho huyết thanh và MLCT ở nhóm bệnh thận mạn

Nhận xét: Nồng độ Klotho huyết thanh có tương quan thuận tuyến tính với mức lọc cầu thận ($R^2 = 0,206$).

3.3.1.2. Giá trị chẩn đoán của nồng độ Klotho huyết thanh trong phân biệt tình trạng giảm mức lọc cầu thận



Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC của nồng độ Klotho huyết thanh trong phân biệt tình trạng giảm MLCT

Bảng 3.15. Giá trị của nồng độ Klotho huyết thanh trong phân biệt tình trạng giảm MLCT và các giai đoạn bệnh thận mạn

Mô hình	AUC	p	KTC 95%	Điểm cắt (pg/mL)	Chỉ số Youden	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Nhóm chứng với BTM GĐ 1–2	0,604	<0,05	0,502 –0,706	424,2	0,217	0,81	0,400
BTM GĐ ≤ 2 với BTM GĐ 3–5	0,806	<0,01	0,747 –0,864	390,8	0,475	0,808	0,667
BTM GĐ ≤ 2 với BTM GĐ3-5D	0,832	<0,01	0,787 –0,878	397,1	0,500	0,800	0,700

Nhận xét: Giá trị AUC của Klotho tăng dần theo mức độ tiến triển của bệnh thận mạn, cao nhất ở mô hình phân biệt BTM ≤ giai đoạn 2 và BTM giai đoạn 3–5D (AUC = 0,832), cho thấy Klotho có khả năng phân biệt tốt ở các giai đoạn bệnh tiến triển.

3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và một số rối loạn khoáng xương

3.3.2.1. So sánh nồng độ Klotho huyết thanh theo tình trạng rối loạn khoáng xương ở toàn bộ nhóm bệnh

Bảng 3.16. Nồng độ Klotho huyết thanh trong nhóm bệnh theo rối loạn canxi - phospho

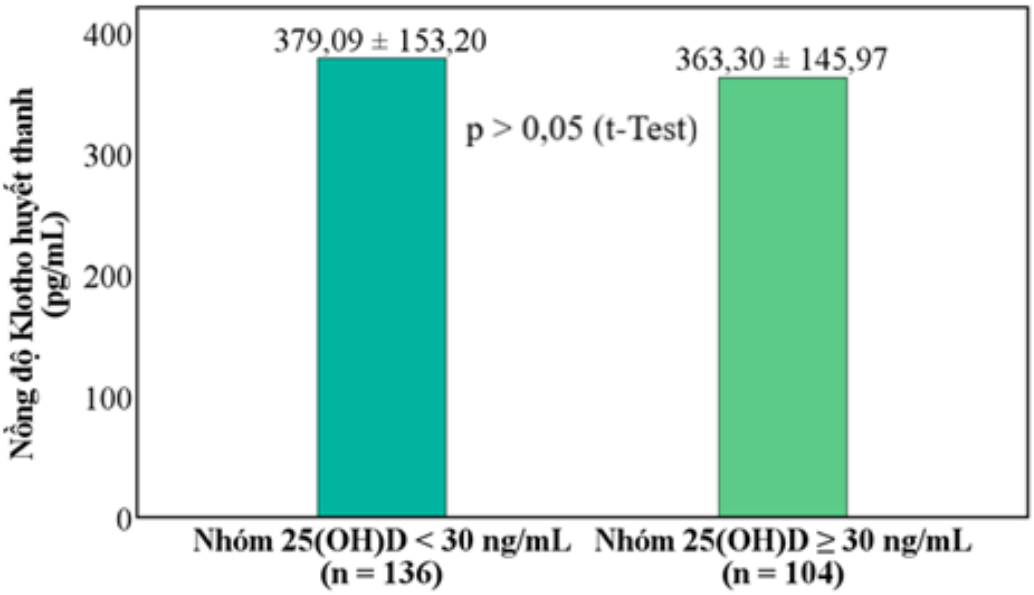
Chỉ số	Phân nhóm	n	%	Klotho trung bình (pg/mL)	p
Canxi_hc	Giảm (< 2,10 mmol/L)	36	15%	326,49 ± 133,19	> 0,05
	Bình thường (2,10–2,54 mmol/L)	186	77,5%	379,31 ± 149,09	
	Tăng (> 2,54 mmol/L)	18	7,5%	390,79 ± 180,48	
Phospho	Bình thường (≤ 1,78 mmol/L)	190	79,2%	389,38 ± 152,50	<0,001
	Tăng (> 1,78 mmol/L)	50	20,8%	307,15 ± 120,76	
Ca × P	Bình thường (< 4,4 $mmol^2/L^2$)	205	85,4%	382,71 ± 153,39	< 0,05
	Tăng (≥ 4,4 $mmol^2/L^2$)	35	14,6%	310,94 ± 111,64	

Nhận xét: Nồng độ Klotho trung bình không khác biệt giữa các phân nhóm canxi máu hiệu chỉnh. Tuy nhiên, Klotho thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm tăng phospho và nhóm có tích số canxi x phospho tăng so với các nhóm bình thường ($p < 0,05$).

Bảng 3.17. Nồng độ Klotho theo nồng độ PTH của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm			Nhóm chứng[1] (n = 60)	Bệnh thận mạn[2] (n = 150)	LMCK[3] (n = 90)
Klotho (pg/mL)	PTH < 150 pg/mL[(a)] (n=192)	TB ± ĐLC	552,89 ±160,49	431,66 ± 156,68	343,35± 141,08
		p	$p^{1\&2} < 0,0001$; $p^{1\&3} < 0,0001$; $p^{2\&3} > 0,05$		
		n (%)	60(100)	120 (80)	12 (13,3)
	PTH ≥ 150 pg/mL[(b)] (n=108)	TB ± ĐLC		311,74 ± 112,79	308,55 ± 14,46
		p	$p^{2\&3} > 0,05$		
		n (%)		30 (20)	78 (86,7)
				$P^{(a)\&(b)} < 0,001$	$P^{(a)\&(b)} > 0,05$

Nhận xét: Nồng độ Klotho trung bình ở phân lớp PTH < 150 pg/mL cao hơn có ý nghĩa so với phân lớp PTH ≥ 150 pg/mL trong nhóm bệnh thận mạn (p < 0,0001). Ngược lại, trong nhóm lọc máu chu kỳ, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ Klotho giữa hai phân lớp PTH (p > 0,05).



Biểu đồ 3.8. Nồng độ Klotho theo nồng độ 25(OH)D trong nhóm bệnh

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nồng độ Klotho huyết thanh trung bình ở phân lớp nồng độ 25(OH)D < 30 và ≥ 30 ng/mL.

Bảng 3.18. Nồng độ Klotho và các chỉ số khoáng xương theo nhóm nghiên cứu và giai đoạn bệnh thận mạn

Nhóm	n	Klotho (pg/mL)	Canxi_hc (mmol/L)	Phospho (mmol/L)	Ca x P ($mmol^2/L^2$)	PTH (pg/mL)	25(OH)D (ng/mL)
Chứng	60	552,89 ± 160,49	2,32 ± 0,10	1,10 ± 0,17	2,57 ± 0,43	43,50 ± 13,90	27,80 ± 6,90
GĐ1	30	497,95 ± 151,32	2,40 ± 0,06	1,08 ± 0,18	2,6 ± 0,42	37,30 ± 16,40	21,90 ± 12,60
GĐ2	30	490,46 ± 183,16	2,41 ± 0,10	1,10 ± 0,17	2,64 ± 0,42	38,90 ± 11,90	29,90 ± 10,00
GĐ3	30	395,17 ± 116,12	2,36 ± 0,10	1,04 ± 0,16	2,44 ± 0,40	60,00 ± 31,80	32,40 ± 13,80
GĐ4	30	335,44 ± 98,23	2,33 ± 0,14	1,27 ± 0,25	2,95 ± 0,55	115,20 ± 89,30	25,40 ± 14,40
GĐ5	30	319,38 ± 128,97	2,33 ± 0,19	1,46 ± 0,31	3,39 ± 0,72	211,30 ± 103,00	20,70 ± 12,20
LMCK	90	313,19 ± 118,05	2,22 ± 0,20	1,80 ± 0,62	3,98 ± 1,39	710,30 ± 705,60	34,80 ± 17,30
p		< 0,001	< 0,001	<0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Nhận xét: Nồng độ Klotho huyết thanh giảm dần theo tiến triển của bệnh thận mạn, đồng thời đi kèm với tăng PTH và phospho, và biến đổi nồng độ 25(OH)D.

Bảng 3.19. Nồng độ Klotho huyết thanh theo số lượng rối loạn khoáng xương

Nhóm	Số rối loạn khoáng xương	Số BN	%	Nồng độ Klotho trung bình (pg/mL)	p
Bệnh thận mạn	Không có [a]	33	22	446,3 ± 153,7	> 0,05
	1 yếu tố [b]	69	46	424,2 ± 164,8	
	2 yếu tố [c]	36	24	356,7 ± 137,4	
	3 yếu tố [d]	11	7,3	364,2 ± 134,0	
	4 yếu tố [e]	1	0,7	-	
LMCK	Không có	4	4,4	303,2 ± 75,10	> 0,05
	1 yếu tố	29	32,2	306,6 ± 123,3	
	2 yếu tố	34	37,8	321,4 ± 113,4	
	3 yếu tố	21	23,3	300,5 ± 114,1	
	4 yếu tố	2	2,2	-	

Nhận xét:

- Ở nhóm bệnh thận mạn, nồng độ Klotho cho thấy xu hướng giảm dần khi số lượng yếu tố rối loạn khoáng xương đồng thời tăng. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm chưa đạt ý nghĩa thống kê.

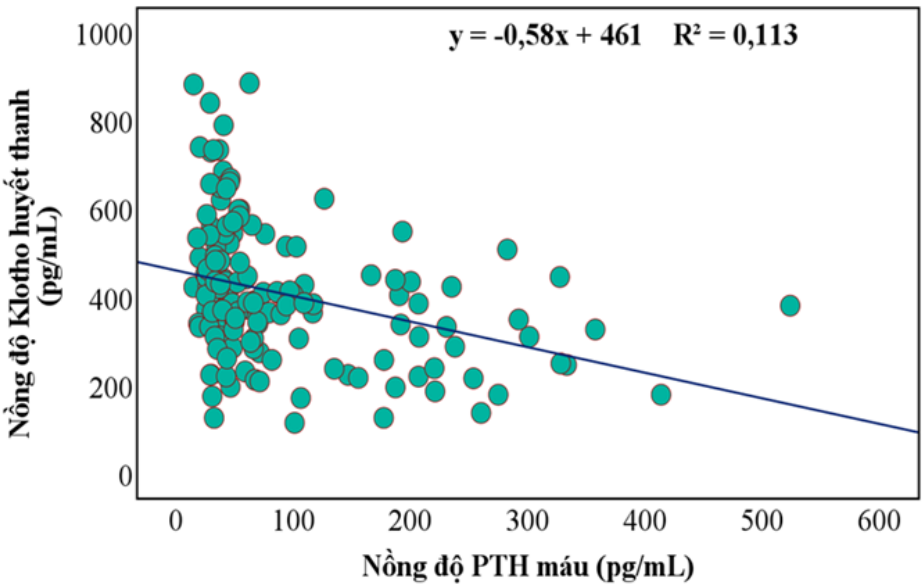
- Ở nhóm LMCK, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ Klotho giữa các nhóm có số lượng rối loạn khoáng xương khác nhau.

3.3.2.2. Tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và các yếu tố khoáng xương theo nhóm bệnh

Bảng 3.20. Tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và các yếu tố khoáng xương theo nhóm bệnh

Nhóm \ Yếu tố		Canxi_hc	Phospho	Ca x P	PTH	25(OH)D
Bệnh thận mạn	r	0,08	−0,13	−0,11	−0,37	0,004
	p	0,35	0,12	0,17	**<0,001**	0,96
LMCK	r	−0,17	−0,09	−0,12	−0,17	−0,04
	p	0,11	0,40	0,28	0,10	0,72

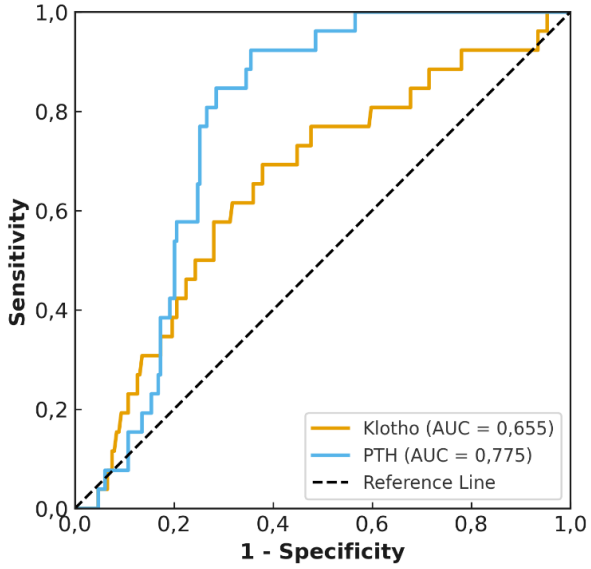
Nhận xét: Ở nhóm bệnh thận mạn, Klotho tương quan nghịch có ý nghĩa với PTH ($p < 0,001$), trong khi không ghi nhận mối liên quan với các yếu tố khoáng xương khác. Ở nhóm LMCK, không ghi nhận mối tương quan có ý nghĩa giữa Klotho và các yếu tố khoáng xương.



Biểu đồ 3.9. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ Klotho huyết thanh và PTH máu ở nhóm bệnh thận mạn.

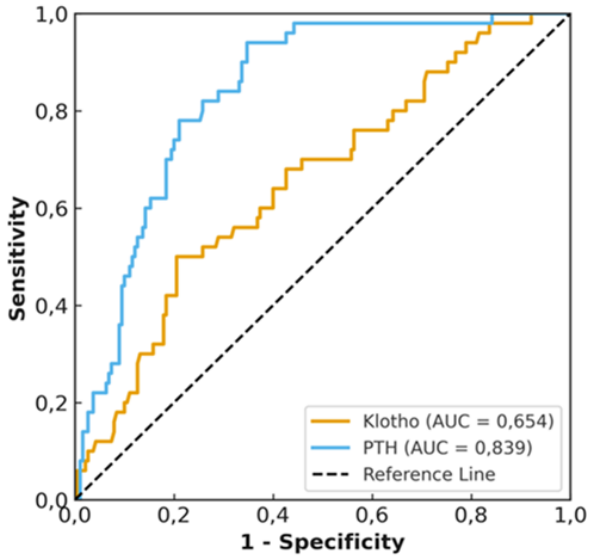
Nhận xét: Nồng độ Klotho huyết thanh tương quan nghịch có ý nghĩa với PTH, tuy nhiên mức độ tương quan yếu (r = -0,37).

3.3.2.3. Giá trị chẩn đoán của Klotho huyết thanh trong phân biệt các rối loạn khoáng xương



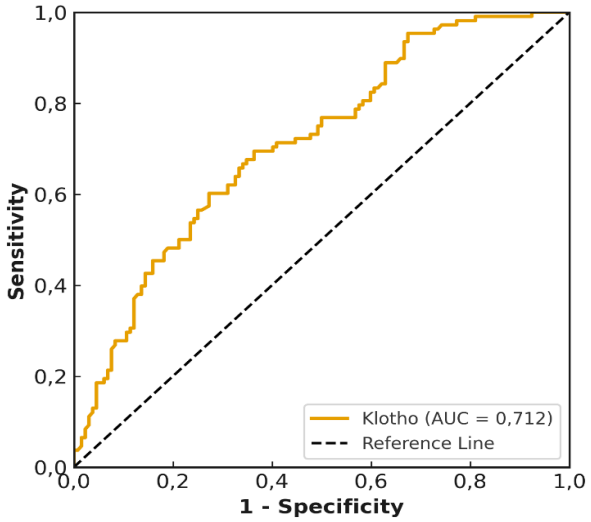
Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC của Klotho và PTH trong phân biệt giảm nồng độ canxi máu hiệu chỉnh (< 2,10 mmol/L)

Nhận xét: So với Klotho, PTH có khả năng phân biệt giảm nồng độ canxi máu hiệu chỉnh tốt hơn, trong khi Klotho chỉ đạt mức độ trung bình.



Biểu đồ 3.11. Đường cong ROC của Klotho và PTH trong phân biệt tăng phospho máu (> 1,78 mmol/L)

Nhận xét: So với Klotho, PTH có giá trị phân biệt cao hơn đối với tình trạng tăng phospho máu, trong khi Klotho chỉ đạt mức độ phân biệt trung bình.



Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC của Klotho trong phân biệt tăng PTH máu (> 150 pg/mL)

Nhận xét: Nồng độ Klotho huyết thanh có khả năng phân biệt khá tốt tình trạng tăng PTH máu giữa các bệnh nhân có và không tăng PTH.

3.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và mật độ xương

3.3.3.1. So sánh nồng độ Klotho huyết thanh theo phân loại mật độ xương tại các vị trí đo

Bảng 3.21. So sánh nồng độ Klotho huyết thanh giữa các nhóm bệnh nhân theo mật độ xương tại các vị trí đo khác nhau ở nhóm bệnh thận mạn GĐ 3−5 (n = 90)

Vị trí đo MĐX	Nhóm bệnh nhân	n	%	Nồng độ Klotho trung bình (pg/mL)	p
CSTL	Loãng xương	10	11,1	347,69 ± 102,79	> 0,05
	Thiếu xương	25	27,8	360,05 ± 135,70	
	Bình thường	55	61,1	345, 85 ± 114,53	
CXĐ	Loãng xương	20	22,2	358,57 ±130,79	> 0,05
	Thiếu xương	40	44,5	338,40 ±122,99	
	Bình thường	30	33,3	359,75 ±105,73	
Toàn bộ XĐ	Loãng xương	10	11,1	316,18 ± 94,38	> 0,05
	Thiếu xương	32	35,6	372,30 ± 138,63	
	Bình thường	48	53,3	342,18 ± 107,45	
Toàn thân	Loãng xương	21	23,3	359,02 ± 127,49	> 0,05
	Thiếu xương	42	46,7	337,02 ± 123,02	
	Bình thường	27	30,0	361,96 ± 105,93	

Nhận xét: Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ Klotho giữa các nhóm mật độ xương tại tất cả các vị trí đo ở nhóm bệnh thận mạn GĐ 3–5 (p > 0,05).

Bảng 3.22. So sánh nồng độ Klotho huyết thanh giữa các nhóm bệnh nhân theo mật độ xương tại các vị trí đo khác nhau ở nhóm LMCK (n= 90)

Vị trí đo MĐX	**Nhóm bệnh nhân**	**n**	**%**	**Nồng độ Klotho trung bình (pg/mL)**	**p**
CSTL	Loãng xương	18	20,0	269,50 ± 106,54	> 0,05
	Thiếu xương	31	34,4	328,78 ± 142,62	
	Bình thường	41	45,6	320,58 ± 99,12	
CXĐ	Loãng xương	33	36,7	292,85 ± 133,03	> 0,05
	Thiếu xương	40	44,4	321,19 ± 110,37	
	Bình thường	17	18,9	333,85 ± 104,72	
Toàn bộ XĐ	Loãng xương	19	21,1	255,99 ± 110,28	**< 0,05**
	Thiếu xương	30	33,3	346,57 ± 117,96	
	Bình thường	41	45,6	315,27 ±114,24	
Toàn thân	Loãng xương	36	40,0	297,91 ± 132,46	> 0,05
	Thiếu xương	40	44,4	319,45 ± 106,18	
	Bình thường	14	15,6	334,59 ± 114,40	

Nhận xét: Ở nhóm LMCK, không ghi nhận sự khác biệt nồng độ Klotho huyết thanh giữa các nhóm mật độ xương tại hầu hết các vị trí đo. Tuy nhiên, tại vị trí toàn bộ xương đùi, Klotho thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm loãng xương so với các nhóm còn lại ($p < 0,05$).

3.3.3.2. Tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và mật độ xương

Bảng 3.23. Tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với mật độ xương và T-score tại các vị trí đo theo nhóm bệnh

Đặc điểm / Nhóm		Bệnh thận mạn GĐ 3-5		LMCK	
Vị trí đo	**Biến số**	**r**	**p**	**r**	**p**
CSTL	MĐX	0,03	0,77	0,13	0,24
	T-score	0,01	0,89	0,13	0,24
CXĐ	MĐX	0,004	0,97	0,12	0,25
	T-score	0,02	0,86	0,12	0,27
TBXĐ	MĐX	0,00	0,96	0,12	0,27
	T-score	0,02	0,83	0,11	0,31

Nhận xét: Không ghi nhận mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Klotho huyết thanh với mật độ xương và T-score tại các vị trí đo ở cả hai nhóm bệnh thận mạn GĐ 3-5 và LMCK ($p > 0,05$).

3.3.3.3. Phân tích hồi quy mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và mật độ xương

Bảng 3.24. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến giữa nồng độ Klotho huyết thanh và mật độ xương, T-score tại các vị trí đo theo nhóm bệnh

Nhóm	Vị trí đo	Biến số	Hằng số	Hệ số B	R	R^2	p
Bệnh thận mạn GĐ 3-5	CXĐ	MĐX	0,643	0	0,004	0	0,972
		T-score	−1,685	0	0,019	0	0,857
	TBXĐ	MĐX	0,797	0	0,006	0	0,958
		T-score	−0,957	0	0,023	0,001	0,833
	CSTL	MĐX	0,920	0	0,019	0	0,773
		T-score	−0,665	0	0,014	0	0,892
LMCK	CXĐ	MĐX	0,53	0	0,121	0,015	0,254
		T-score	−2,513	0,001	0,108	0,012	0,312
	TBXĐ	MĐX	0,667	0	0,142	0,02	0,182
		T-score	−1,764	0,001	0,13	0,017	0,221
	CSTL	MĐX	0,814	0	0,119	0,014	0,265
		T-score	−1,707	0,001	0,115	0,013	0,279

Nhận xét: Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Klotho huyết thanh và mật độ xương hoặc T-score tại các vị trí đo ở cả hai nhóm bệnh thận mạn 3-5 và nhóm LMCK (p > 0,05).

Bảng 3.25. Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa nồng độ Klotho huyết thanh và tình trạng loãng xương theo nhóm bệnh

Nhóm	Biến số	B	p	Exp (B) (OR)	KTC 95%
Bệnh thận mạn GĐ 3-5	Klotho	0,001	0,689	1,001	0,997 – 1,005
LMCK	Klotho	0,002	0,316	0,998	0,994–1,002

Nhận xét: Phân tích hồi quy logistic đơn biến không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Klotho huyết thanh và tình trạng loãng xương ở cả hai nhóm bệnh thận mạn 3-5 và nhóm LMCK (p > 0,05). Giá trị OR xấp xỉ 1 cho thấy Klotho không ảnh hưởng đáng kể đến nguy cơ loãng xương.

3.3.4. Các yếu tố liên quan độc lập với nồng độ Klotho huyết thanh

3.3.4.1. Phân tích hồi quy các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu

Bảng 3.26. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu

Chỉ số	Hằng số	Hệ số B	R	R^2	p
Tuổi	534,465	−1,976	0,193	0,037	**0,02**
BMI	334,353	3,098	0,056	0,003	0,50
HATT	626,695	−1,634	0,153	0,023	0,06
HATTr	408,794	−0,014	0,001	0,000	0,99
Hemoglobin	144,569	20,969	0,277	0,077	**0,001**
Albumin	323,193	2,167	0,092	0,008	0,262
Cholesterol	419, 269	−2,364	0,025	0,001	0,759
Triglycerid	407,741	−0,029	0,000	0,000	0,989
HDL-C	397,035	8,618	0,022	0,000	0,789

Chỉ số	Hằng số	Hệ số B	R	R^2	p
LDL-C	417, 476	−3,554	0,030	0,001	0,715
Ure	501,072	−8,514	0,387	0,15	**<0,001**
Creatinin	488,524	−0,401	0,407	0,166	**<0,001**
MLCT	305,776	2,084	0,454	0,206	**<0,001**
Canxi_hc	51,505	150,625	0,126	0,016	0,124
Phospho	511,431	−87,205	0,150	0,023	0,066
Ca x P	485,467	−27,735	0,109	0,012	0,186
PTH	461,276	−0,579	0,337	0,113	**<0,001**
25(OH)D	408,580	−0,035	0,003	0,000	0,971
Số lượng rối loạn khoáng xương	452,064	−37,402	−0,212	0,045	**0,009**
MĐX CSTL	333,897	17,139	0,031	0,001	0,773
MĐX CXĐ	347,957	3,167	0,004	0,000	0,972
MĐX TBXĐ	353,222	−4,058	0,006	0,000	0,958

Các phân tích hồi quy đối với mật độ xương được thực hiện trên nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3–5.

Nhận xét: Có 7 yếu tố có tác động có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đến giá trị Klotho là tuổi, hemoglobin, ure, creatinin, MLCT và PTH, số lượng rối loạn khoáng xương, trong đó biến có hệ số tương quan cao nhất là MLCT (R= 0,454; $R^2 = 0,206$), nghĩa là có đến 20,6% sự thay đổi giá trị Klotho là do MLCT, tiếp theo là creatinin ($R^2 = 0,166$), ure ($R^2 = 0,150$), PTH ($R^2 = 0,113$), hemoglobin ($R^2 = 0,077$), số lượng rối loạn khoáng xương ($R^2 = 0,045$), và thấp nhất là tuổi ($R^2 = 0,037$).

Bảng 3.27. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu

Chỉ số	Hằng số B (Chưa chuẩn hóa)	Hệ số Bêta (Chuẩn hóa)	t	p
Hằng số	307,517		3,061	0,003
MLCT (ml/ph/1,73 m^2)	2,172	0,487	4,583	**<0,001**
Hemoglobin (g/dL)	−1,357	−0,027	−0,188	0,851
Tuổi (năm)	0,171	0,014	0,202	0,840

Nhận xét: Với hệ số tương quan chung R = 0,455 và R^2 = 0,207, ba yếu tố MLCT, Hemoglobin và tuổi giải thích được khoảng 20,7% sự thay đổi của nồng độ Klotho. Trong phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến, có 7 yếu tố được xác định có liên quan đáng kể đến Klotho (p < 0,05). Tuy nhiên, trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến, chỉ còn lại ba yếu tố gồm MLCT, Hemoglobin và tuổi được đưa vào mô hình (không có đa cộng tuyến), với ý nghĩa thống kê chung của mô hình (p[ANOVA] < 0,001).

Phương trình hồi quy đầy đủ được xác định như sau:

Nồng độ Klotho (pg/mL) = 2,172 × MLCT (mL/ph/1,73 m²) – 1,357 × Hemoglobin (g/dL) + 0,171 × Tuổi (năm) + 307,517

Kết quả tại bảng 3.27 cho thấy MLCT có hệ số Beta chuẩn hóa = 0,487, lớn nhất trong ba yếu tố, cho thấy đây là yếu tố có ảnh hưởng mạnh nhất đến Klotho. Ngoài ra, trong phân tích đơn biến (bảng 3.26), MLCT cũng có tương quan cao nhất với Klotho (R = 0,454) và giải thích được 20,6% biến thiên của Klotho, trong khi Hemoglobin và tuổi có tác động rất nhỏ, không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

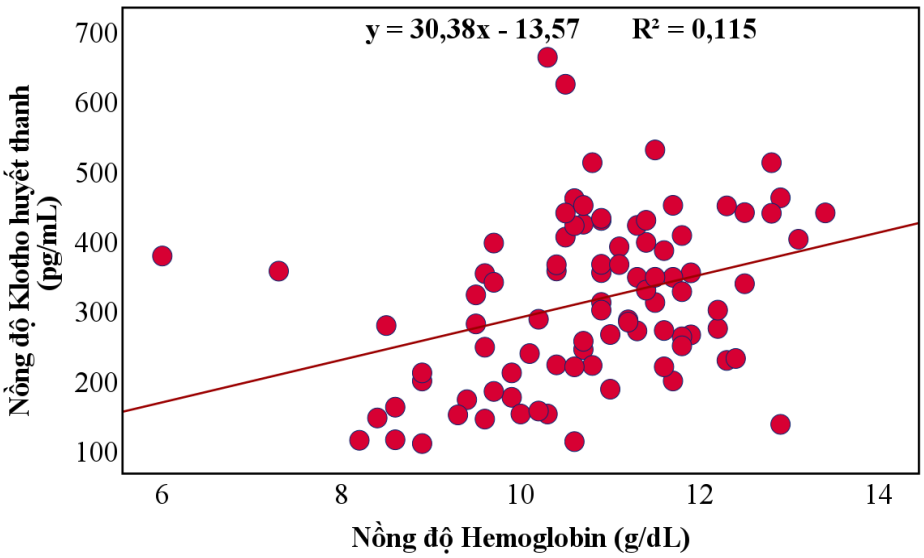
3.3.4.2. Phân tích hồi quy các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ

Bảng 3.28. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ

Chỉ số	Hằng số	Hệ số B	R	R^2	p
Tuổi	287,235	0,417	0,053	0,003	0,62
BMI	210,405	4,507	0,110	0,012	0,30
HATT	379,341	−0,449	0,066	0,004	0,54
HATTr	433,360	−1,423	0,104	0,011	0,33
Hemoglobin	−13,569	30,377	0,339	0,115	**0,001**
Albumin	409,024	−2,564	0,065	0,004	0,54
Cholesterol	330,355	−4,322	0,043	0,002	0,69
Triglycerid	315,246	−1,052	0,017	0,000	0,87
HDL-C	393,893	−79,738	0,164	0,027	0,34
LDL-C	308,891	1,831	0,014	0,000	0,90
Ure	342,449	−1,190	0,080	0,006	0,46
Creatinin	330,267	−0,019	0,041	0,002	0,70
MLCT	283,014	6,497	0,095	0,009	0,36
Canxi_hc	504,039	−85,916	0,148	0,022	0,16
Phospho	345,169	−17,799	0,094	0,009	0,38
Ca × P	354,819	−10,458	0,123	0,015	0,25
PTH	333,313	−0,028	0,169	0,029	0,11
25(OH)D	319,453	−0,180	0,026	0,001	0,81
Số lượng rối loạn khoáng xương	301,933	6,031	0,046	0,002	0,666
Thời gian lọc máu	347,247	−0,729	0,249	0,062	**0,018**
Thời gian phát hiện BTM	371,100	−0,614	0,219	0,048	**0,038**
MĐX CXĐ	257,230	96,952	0,121	0,015	0,25
MĐX TBXĐ	243,295	95,389	0,142	0,020	0,18
MĐX CSTL	237,189	87,962	0,119	0,014	0,27

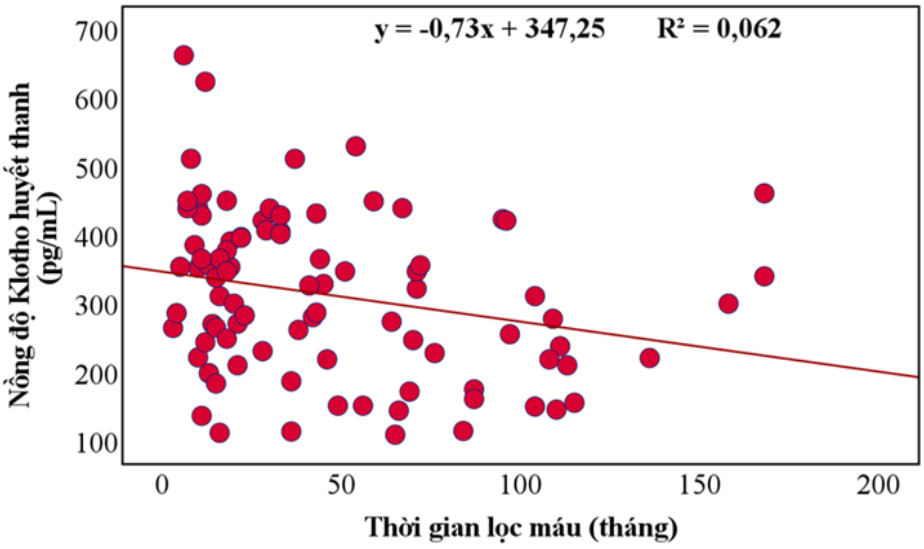
Nhận xét: Có ba yếu tố tác động có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đến nồng độ Klotho, bao gồm hemoglobin, thời gian lọc máu và thời gian phát hiện bệnh thận

mạn. Trong đó, hemoglobin có mối tương quan mạnh nhất với Klotho (R = 0,339; R^2 = 0,115), nghĩa là 11,5% sự thay đổi nồng độ Klotho có thể liên quan đến hemoglobin. Tiếp theo là thời gian lọc máu (R^2 = 0,062) và cuối cùng là thời gian phát hiện bệnh thận mạn (R^2 = 0,048)



Biểu đồ 3.13. Tương quan tuyến tính giữa Klotho và hemoglobin máu ở nhóm LMCK

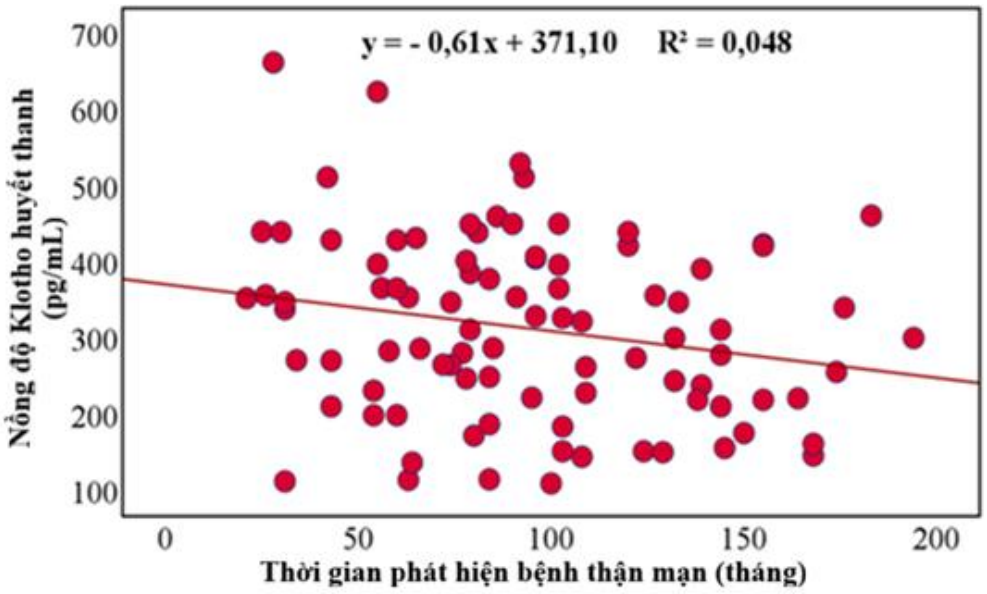
Nhận xét: Ở nhóm LMCK, nồng độ Klotho tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ hemoglobin máu, tuy nhiên mức độ tương quan yếu (R^2 = 0,115).



Biểu đồ 3.14. Tương quan tuyến tính giữa Klotho và thời gian lọc máu ở nhóm LMCK

Nhận xét: Nồng độ Klotho tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với thời gian

lọc máu ở nhóm LMCK, tuy nhiên mức độ tương quan yếu ($R^2 = 0,062$).



Biểu đồ 3.15. Tương quan tuyến tính giữa Klotho và thời gian phát hiện bệnh thận mạn ở nhóm LMCK

Nhận xét: Nồng độ Klotho huyết thanh tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với thời gian phát hiện bệnh thận mạn ở nhóm LMCK, tuy nhiên mức độ tương quan yếu ($R^2 = 0,048$).

Sau khi thực hiện phân tích hồi quy đa biến với ba biến Hemoglobin, thời gian phát hiện bệnh thận mạn và thời gian lọc máu, kết quả cho thấy biến số thời gian phát hiện bệnh thận mạn có hiện tượng đa cộng tuyến. Do đó, để đảm bảo tính ổn định của mô hình, biến số này được thay thế bằng huyết áp tâm trương, và kết quả hồi quy sau khi điều chỉnh như sau:

Bảng 3.29. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ

Chỉ số	Hằng số B (Chưa chuẩn hóa)	Hệ số Bêta (Chuẩn hóa)	t	p
Hằng số	238,123		1,478	0,143
Thời gian lọc máu	−0,655	−0,224	−2,167	**0,033**
Hemoglobin	26,180	0,292	2,905	**0,005**
HATTr	−2,084	−0,152	−1.508	0,135

Nhận xét:

Với hệ số tương quan chung R = 0,413 và R^2 = 0,170, ba yếu tố thời gian lọc máu, Hemoglobin và huyết áp tâm trương giải thích được 17,0% sự thay đổi của nồng độ Klotho. Trong phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến, có 3 yếu tố được xác định là có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến nồng độ Klotho ($p < 0,05$). Tuy nhiên, trong mô hình hồi quy đa biến, chỉ còn lại ba yếu tố Hemoglobin, thời gian lọc máu và huyết áp tâm trương không bị đa cộng tuyến và cùng góp phần vào mối liên quan với Klotho (p[ANOVA] < 0,001).

Phương trình hồi quy biểu diễn mối liên quan này như sau:

Nồng độ Klotho (pg/mL) = –0,655 × Thời gian lọc máu (tháng) + 26,180 × Hemoglobin (g/dL) − 2,084 × HATTr (mmHg) + 238,123.

Kết quả ở bảng 3.29 cho thấy Hemoglobin có hệ số Beta = 0,292 là lớn nhất trong ba yếu tố tác động đến Klotho. Ngoài ra, ở bảng 3.28, Hemoglobin cũng có tương quan cao nhất (R = 0,339) và giải thích được 11,5%, trong khi thời gian lọc máu giải thích 6,2% sự thay đổi giá trị Klotho, còn huyết áp tâm trương đóng góp rất ít và có xu hướng làm giảm mức độ giải thích của mô hình khoảng 0,7%. Do đó, Hemoglobin ($p = 0,005$) và thời gian lọc máu ($p = 0,033$) là hai yếu tố có ý nghĩa thống kê thực sự ảnh hưởng đến sự thay đổi của Klotho.

Chương 4
BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan với một số rối loạn khoáng xương trên 300 đối tượng nghiên cứu, chúng tôi có một số bàn luận sau:

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm về tuổi của các nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm chứng là 60,02 ± 9,52; nhóm bệnh thận mạn là 64,17 ± 15,26 và nhóm LMCK là 62,20 ± 14,91; không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa 3 nhóm nghiên cứu (p>0,05).

So sánh với nghiên cứu trong nước, tuổi trung bình của chúng tôi cao hơn. Nghiên cứu của Nguyễn Hữu Vũ Quang về nồng độ FGF23 và mối liên quan với các rối loạn khoáng xương trên 213 đối tượng, gồm 64 người khỏe mạnh (nhóm chứng), 88 bệnh nhân BTM giai đoạn 3 đến giai đoạn 5 chưa lọc máu, và 61 bệnh nhân BTM LMCK cho thấy tuổi trung bình ở nhóm chứng là 50,33 ± 16,58, nhóm chưa lọc máu là 54,8 ± 14,62 và nhóm LMCK là 49,23 ± 14,31, không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa các nhóm (p>0,05) [7]. Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân về nồng độ beta-crosslaps và hormon tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối trên 186 bệnh nhân, gồm 59 người nhóm chứng, 61 bệnh nhân BTM giai đoạn 5 điều trị bảo tồn và 66 bệnh nhân BTM LMCK ghi nhận tuổi trung bình nhóm chứng là 47,03 ± 19,55, nhóm điều trị bảo tồn là 54,74 ± 18,60 và nhóm LMCK là 48,94 ± 14,45 [10]. Trong khi đó, một số nghiên cứu quốc tế lại có tuổi trung bình cao hơn hoặc tương đương với chúng tôi. Tác giả Sarah Seiler nghiên cứu nồng độ Klotho huyết thanh trên 321 bệnh nhân BTM giai đoạn 2 đến giai đoạn 4 cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân là 65,5 ± 12,1 [128]. Nghiên cứu của Ling Yu về mối quan hệ giữa Klotho và xơ vữa động mạch trên 330 bệnh nhân LMCK ghi nhận tuổi trung bình của bệnh nhân là 63,43 ± 12,76 tuổi [151].

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các tác giả trong nước, có thể do bệnh viện nghiên cứu là cơ sở lão khoa với nhiều bệnh nhân lớn tuổi, cùng với việc chăm sóc sức khỏe tốt hơn, chẩn đoán sớm và chất lượng lọc máu được cải thiện, giúp kéo dài tuổi thọ. Các nghiên cứu quốc tế có tuổi trung bình cao hơn có

thể phản ánh khác biệt về dịch tễ và hệ thống y tế. Tuổi là yếu tố quan trọng ảnh hưởng tiên lượng BTM và biến chứng CKD-MBD; nồng độ Klotho giảm theo tuổi do giảm biểu hiện gen và tăng stress oxy hóa ở tế bào ống thận. Vì vậy, tuổi trung bình cao trong nghiên cứu của chúng tôi có thể góp phần giải thích nồng độ Klotho thấp, đặc biệt ở nhóm LMCK.

Đặc điểm giới tính trong nghiên cứu

Về phân giới tính của nhóm nghiên cứu, ở nhóm chứng có tỷ lệ nam/nữ là 30/30 (50/50%), nhóm bệnh thận mạn là 93/57 (62/38%), nhóm lọc máu chu kỳ là 46/44 (51,1/48,9%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa về giới tính giữa các nhóm nghiên cứu.

Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trong nước. Nghiên cứu của Nguyễn Hữu Vũ Quang ghi nhận tỷ lệ nam giới chiếm đa số ở nhóm chứng (59,4%) và nhóm lọc máu chu kỳ (55,7%) nhưng không có sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm điều trị và nhóm chứng [7]. Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân cho thấy tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới với tổng cộng 100 nam và 86 nữ, tỷ lệ nữ trong từng nhóm có sự khác biệt, nhóm chứng (44,07%), nhóm điều trị bảo tồn (39,34%), và nhóm LMCK (54,55%). Tuy nhiên, tỉ lệ nam nữ không có sự khác biệt trong 02 nhóm bệnh [10]. Các tác giả khác cũng cho kết quả tương tự như tác giả Hoàng Bùi Bảo nghiên cứu chức năng tuyến cận giáp ở BN suy thận mạn giai đoạn 4 chưa được lọc máu chu kỳ có tỷ lệ nữ/nam = 65/99 [1]. Các nghiên cứu quốc tế cũng cho kết quả tương tự. Nghiên cứu của Rotondi có tỷ lệ nam và nữ khá cân bằng với 37 nam và 31 nữ trong tổng số 68 bệnh nhân [125]. Tác giả Sarah Seiler ghi nhận tỷ lệ nữ giới thấp hơn đáng kể, chiếm 38,9% tổng số bệnh nhân, và tỷ lệ này không khác biệt đáng kể giữa các giai đoạn bệnh thận mạn [128].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nam/nữ khá tương đồng ở nhóm chứng và nhóm lọc máu chu kỳ, tuy nhiên ở nhóm bệnh thận mạn, nam giới chiếm ưu thế (62%), tương tự các nghiên cứu trong và ngoài nước, phù hợp với dịch tễ bệnh thận mạn thường gặp ở nam giới. Phân bố giới tính tương đối cân bằng ở nhóm LMCK và nhóm chứng giúp hạn chế sai số do yếu tố giới.

Đặc điểm chỉ số BMI của các nhóm nghiên cứu

Về chỉ số nhân trắc của nhóm nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận BMI trung bình ở nhóm bệnh thận mạn cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng và nhóm LMCK. BMI trung bình của nhóm nghiên cứu lần lượt là nhóm chứng 22,78 ± 1,53; nhóm BTM là 23,67 ± 2,82 và nhóm LMCK là 22,80 ± 2,89 kg/m^2. Kết quả trên, theo chúng tôi, có

thể liên quan đến nguyên nhân chính gây bệnh thận mạn là đái tháo đường, thường đi kèm với các rối loạn chuyển hóa như tăng cân, dẫn đến chỉ số BMI cao.

So với các nghiên cứu trong nước, BMI trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về BMI giữa các nhóm với BMI nhóm chứng 19,51 ± 1,77; nhóm điều trị bảo tồn là 19,52 ± 2,25 và nhóm LMCK là 18,76 ± 2,83 ($p > 0,05$) [10]. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Minh ghi nhận sự khác biệt giữa BMI nhóm bệnh là 21,71 ± 3,25 và nhóm chứng có trị số 23,46 ± 2,53 ($p < 0,05$), sự khác biệt này tác giả cho rằng ở BN LMCK có tăng ure máu mạn khiến BN chán ăn kèm theo chế độ ăn giảm protid nên tình trạng suy dinh dưỡng chiếm tỉ lệ cao [5]. Chỉ số BMI vừa phản ánh tình trạng dinh dưỡng vừa là yếu tố tiên lượng sống còn ở bệnh nhân BTM. Từ các nghiên cứu trên cho thấy BMI có xu hướng tăng dần theo thời gian nhờ sự quan tâm nhiều hơn đến dinh dưỡng và điều kiện kinh tế cải thiện. BMI thấp ở nhóm LMCK phù hợp với tình trạng mất khối cơ và suy dinh dưỡng do chạy thận kéo dài. Các nghiên cứu ngoài nước, các đối tượng nghiên cứu có chỉ số BMI khá cao. Nghiên cứu của tác giả Silverio Rotondi, BMI trung bình của bệnh nhân là 27 ± 4 [125]. Nghiên cứu của tác giả Ivana Pavik về nồng độ của Klotho trên BN BTM giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 cho thấy BMI trung bình 28 ± 6, tùy vào giai đoạn BTM mà chỉ số BMI có thể khác nhau [119]. Sự khác biệt này có thể phản ánh thể trạng dân số (châu Âu và Bắc Mỹ có tỷ lệ béo phì cao hơn), nguyên nhân BTM (thường gặp đái tháo đường, béo phì), và sự khác nhau trong chế độ dinh dưỡng.

Nhìn chung, nhóm nghiên cứu của chúng tôi gồm bệnh nhân có tuổi trung bình cao, tỷ lệ nam giới hơi cao hơn so với nữ giới và BMI trung bình ổn định. Những đặc điểm này phản ánh đúng thực trạng BTM tại Việt Nam và là nền tảng quan trọng để phân tích sự thay đổi nồng độ Klotho trong các phần tiếp theo.

Về tiền căn, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bệnh nhân BTM và LMCK có nhiều bệnh nền liên quan đến tiến triển bệnh thận mạn, nổi bật là tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh tim mạch và đột quỵ. Tăng huyết áp vừa là nguyên nhân chính, vừa là hậu quả của BTM, với tỷ lệ mắc ở nhóm BTM là 84% và nhóm LMCK là 97,8%. Tỷ lệ này cao hơn một số nghiên cứu trong nước, phản ánh gánh nặng của tăng huyết áp trên bệnh nhân BTM tại Việt Nam. Đái tháo đường - nguyên nhân hàng đầu gây BTM - chiếm 45,3% ở nhóm BTM và 37,8% ở nhóm LMCK, tương đồng với nghiên cứu của Seiler (39,4%) [128]. Tỷ lệ bệnh nhân có nhồi máu cơ tim và đột quỵ lần lượt

là 10,7% và 8,7% ở nhóm BTM, và 20% và 6,7% ở nhóm LMCK. Những bệnh lý nền này có thể góp phần làm nặng thêm rối loạn chuyển hóa khoáng và ảnh hưởng gián tiếp đến mức Klotho.

Về mức độ kiểm soát huyết áp, chúng tôi ghi nhận huyết áp tâm thu và tâm trương trung bình lần lượt là 116,75 ± 10,33 và 71,42 ± 8,93 mmHg ở nhóm chứng; 130,03 ± 14,62 và 79,40 ± 9,54 mmHg ở nhóm BTM; 147,33 ± 17,34 và 84,44 ± 8,63 mmHg ở nhóm LMCK ($p < 0,05$). Tỷ lệ tăng huyết áp không kiểm soát là 46,7% ở nhóm BTM và 82,2% ở nhóm LMCK, cho thấy tình trạng kiểm soát huyết áp chưa tối ưu.

Huyết áp tâm thu trung bình ở nhóm BTM của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Hữu Vũ Quang (145,97 ± 25,99 mmHg) và Nguyễn Hoàng Thanh Vân (150 ± 26,44 mmHg ở nhóm điều trị bảo tồn). Sự khác biệt này có thể do nhóm của chúng tôi bao gồm cả bệnh nhân BTM giai đoạn 1 và 2, khi huyết áp còn được kiểm soát tốt, trong khi các nghiên cứu trên chủ yếu tập trung vào BTM giai đoạn tiến triển hoặc giai đoạn cuối. Ở nhóm LMCK, huyết áp tâm thu của chúng tôi khá tương đồng với Nguyễn Hữu Vũ Quang (140,38 ± 7,37 mmHg) và Nguyễn Hoàng Thanh Vân (143 ± 19,85 mmHg) [7], [10]. Các nghiên cứu quốc tế như Yan Lin và Ling Yu cũng ghi nhận huyết áp tâm thu trung bình của bệnh nhân LMCK dao động từ 139,2 ± 15,3 mmHg đến 141,22 ± 19,02 mmHg [99],[151].

Trong bệnh thận mạn, huyết áp không kiểm soát làm giảm nhanh MLCT và tăng nguy cơ tử vong tim mạch. Do đó, điều trị cần ưu tiên thuốc hạ áp (ức chế men chuyển, ức chế thụ thể), lợi tiểu và chế độ ăn giảm muối để giảm gánh nặng huyết áp và bảo vệ thận. Ở nhóm LMCK, tăng huyết áp thường liên quan đến dao động trọng lượng khô, tích tụ dịch hoặc viêm mạn tính, đòi hỏi quản lý đa yếu tố gồm kiểm soát thể tích, điều chỉnh liều lọc máu và phối hợp thuốc.

Đối với thời gian lọc máu, chúng tôi ghi nhận thời gian lọc máu trung bình của nhóm LMCK là 46,26 ± 40,31 tháng, với khoảng thời gian từ 3 tháng đến 14 năm. Khoảng 64,4% bệnh nhân lọc máu dưới 60 tháng và 35,6% lọc máu từ 60 tháng (5 năm) trở lên. Kết quả này tương đồng với báo cáo của tác giả Nguyễn Hoàng Thanh Vân với thời gian lọc máu trung bình là 47,94 ± 34,12 tháng nhưng thấp hơn so với ghi nhận của Nguyễn Thanh Minh là 71,63 ± 47,54 tháng [5],[10]. Thời gian lọc máu kéo dài thường đi kèm tình trạng suy dinh dưỡng, loãng xương và rối loạn khoáng xương - những yếu tố có thể liên quan đến giảm Klotho. Sự khác biệt về thời gian lọc

máu giữa các nghiên cứu có thể xuất phát từ tuổi khởi phát lọc máu, chất lượng chăm sóc và điều trị lọc máu ở các trung tâm, sự tuân thủ điều trị của người bệnh và tình trạng dinh dưỡng cũng như bệnh kèm theo của đối tượng nghiên cứu.

Đối với tình trạng thiếu máu, đây là tình trạng phổ biến trong nghiên cứu của chúng tôi, với nồng độ hemoglobin trung bình 12,55 ± 2,06 g/dL ở nhóm BTM và 10,76 ± 1,32 g/dL ở nhóm LMCK, đều thấp hơn nhóm chứng (13,92 ± 1,30 g/dL; p < 0,001). Khoảng 22% bệnh nhân BTM và 44,4% bệnh nhân LMCK bị thiếu máu mức độ vừa đến nặng. Kết quả ở nhóm LMCK phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân (hemoglobin trung bình là 10,83 ± 1,53 g/dL) [10], Nguyễn Thanh Minh (hemoglobin trung bình là 99,9 ± 17,7 g/L) [5], cũng như các nghiên cứu quốc tế của Liu và Shimamura [101], [129]. Ở nhóm BTM, nồng độ hemoglobin trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các tác giả trong nước, có thể do dân số nghiên cứu bao gồm cả BTM giai đoạn 1−2, khi mức hemoglobin vẫn còn trong giới hạn bình thường. Nguyên nhân chính gây thiếu máu ở bệnh nhân BTM là giảm sản xuất erythropoietin, một hormon kích thích tủy xương tạo hồng cầu. Ngoài ra, mất máu trong quá trình lọc máu (ở nhóm LMCK), thiếu sắt, viêm mạn tính và suy dinh dưỡng cũng góp phần làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu máu. Việc điều trị bằng thuốc kích thích tạo hồng cầu kết hợp bổ sung sắt đã được chứng minh giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm biến cố tim mạch. Thiếu máu kéo dài cũng có thể liên quan đến giảm nồng độ Klotho thông qua cơ chế viêm và stress oxy hóa.

4.1.2. Đặc điểm về chức năng thận của đối tượng nghiên cứu

Về chức năng thận (ure, creatinin, MLCT), chúng tôi ghi nhận ở nhóm BTM, nồng độ ure và creatinin trung bình lần lượt là 10,97 ± 7,09 mmol/L và 201,69 ± 158,72 µmol/L, với MLCT trung bình là 48,89 ± 34,03 mL/ph/1,73 m². MLCT giảm dần theo tiến triển bệnh, từ 99,63 ± 13,31 mL/ph/1,73 m² ở giai đoạn 1 xuống 9,90 ± 2,38 mL/ph/1,73 m² ở giai đoạn 5. Việc phân bố bệnh nhân đồng đều ở 5 giai đoạn giúp cho việc so sánh các đặc điểm nghiên cứu rõ ràng và có ý nghĩa theo mức độ suy thận. So sánh với các nghiên cứu khác, kết quả ở nhóm BTM của chúng tôi tương đồng với tác giả Seiler (MLCT trung bình là 43,8 ± 15,6 mL/ph/1,73 m²) [128] và Rotondi (MLCT trung bình là 45 ± 21 mL/ph/1,73 m²) [125], trong khi có sự khác biệt với nghiên cứu của Nguyễn Hữu Vũ Quang (creatinin trung bình là 448,48 ± 289,12 µmol/L) chủ yếu do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này bao gồm bệnh nhân mắc BTM giai đoạn 3–5 [7]. Ở nhóm LMCK, ure và creatinin trung bình của

chúng tôi đạt 24,59 ± 7,91 mmol/L và 903,46 ± 257,72 µmol/L, khá tương đồng với báo cáo của Ling Yu (creatinin trung bình là 870,94 ± 203,81 µmol/L) [151] nhưng thấp hơn kết quả của Nguyễn Hoàng Thanh Vân (creatinin trung bình là 1015,86 ± 325,27 µmol/L) [10], phản ánh mức suy giảm chức năng thận nặng ở bệnh nhân chạy thận lâu năm. Nhìn chung, ure, creatinin và MLCT là những chỉ số quan trọng trong đánh giá tình trạng suy thận và định hướng điều trị. Xu hướng giảm MLCT và tăng creatinin không chỉ cho thấy mức độ tiến triển bệnh mà còn có thể liên quan đến giảm biểu hiện Klotho, góp phần làm tăng nguy cơ rối loạn CKD-MBD.

4.1.3. Đặc điểm rối loạn khoáng xương của đối tượng nghiên cứu

4.1.3.1. Canxi máu hiệu chỉnh

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ canxi máu hiệu chỉnh khác biệt có ý nghĩa giữa ba nhóm. Nhóm BTM có giá trị trung bình 2,36 ± 0,13 mmol/L, cao hơn nhóm chứng (2,32 ± 0,09 mmol/L; $p < 0,05$), trong khi nhóm LMCK thấp nhất với 2,22 ± 0,20 mmol/L ($p < 0,001$ so với hai nhóm còn lại). Xu hướng giảm canxi ở nhóm LMCK phản ánh rối loạn khoáng chất đặc trưng của BTM giai đoạn cuối và ảnh hưởng của quá trình lọc máu lâu dài. Việc nhóm BTM có nồng độ canxi cao hơn nhóm chứng có thể do nhóm nghiên cứu tập hợp bệnh nhân thuộc giai đoạn 1−2, chức năng thận còn bảo tồn, đồng thời được bổ sung canxi hoặc vitamin D sớm cùng chế độ dinh dưỡng tốt.

So với các nghiên cứu khác, kết quả của chúng tôi có một số khác biệt. Nguyễn Hoàng Thanh Vân ghi nhận canxi hiệu chỉnh ở nhóm BTM là 2,07 ± 0,36 mmol/L, thấp hơn nhóm LMCK (2,40 ± 0,27 mmol/L; $p < 0,001$) [10]. Trong khi đó, Nguyễn Thanh Minh báo cáo canxi máu ở nhóm LMCK thấp hơn nhóm chứng (2,09 ± 0,44 mmol/L so với 2,21 ± 0,34 mmol/L; $p < 0,01$) [5]. Rotondi báo cáo canxi trung bình ở BTM khá cao là 2,35 ± 0,15 mmol/L [125], khá tương đồng với kết quả của chúng tôi, trong khi Liu ghi nhận 2,08 ± 0,16 mmol/L, thấp hơn nhóm chứng (2,45 ± 0,19 mmol/L; $p < 0,05$) [101]. Một số nghiên cứu ghi nhận canxi máu cao ở nhóm LMCK, có thể liên quan đến sử dụng dịch lọc giàu canxi, sử dụng thuốc gắn phosphate hoặc vitamin D hoạt tính trong quá trình điều trị rối loạn khoáng xương cho bệnh nhân.

Nhìn chung, nồng độ canxi ở bệnh nhân BTM và LMCK chịu ảnh hưởng từ nhiều yếu tố như giảm hoạt hóa vitamin D, tăng PTH, hay các biện pháp bổ sung điều trị. Kết quả của chúng tôi nhấn mạnh tình trạng giảm canxi ở LMCK và tầm quan trọng của quản lý CKD-MBD để giảm nguy cơ biến chứng tim mạch và xương.

4.1.3.2. Phospho máu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ phospho máu có sự khác biệt đáng kể giữa ba nhóm. Nhóm LMCK có giá trị trung bình cao nhất (1,80 ± 0,62 mmol/L), cao hơn so với nhóm BTM (1,19 ± 0,27 mmol/L) và nhóm chứng (1,10 ± 0,17 mmol/L), phản ánh tình trạng rối loạn chuyển hóa phospho trong giai đoạn cuối của BTM. Tăng phosphate máu là một đặc trưng bệnh sinh quan trọng trong CKD-MBD, bắt nguồn từ giảm bài tiết tại thận và rối loạn điều hòa hấp thu tại ruột. Ở giai đoạn đầu, PTH và FGF23 tăng để giữ nồng độ phospho bình thường; tuy nhiên, khi mức lọc cầu thận giảm nặng, cơ chế này suy yếu, dẫn đến tăng phospho máu kéo dài và cường cận giáp thứ phát.

So với các nghiên cứu khác, xu hướng tăng phospho máu khi bệnh thận tiến triển luôn được ghi nhận. Tác giả Nguyễn Hoàng Thanh Vân báo cáo nồng độ phospho máu ở nhóm LMCK là 2,49 ± 0,82 mmol/L, cao hơn nhóm điều trị bảo tồn (1,89 ± 0,57 mmol/L; $p < 0,001$) [10], trong khi kết quả của Nguyễn Thanh Minh là 2,14 ± 0,65 mmol/L ở nhóm LMCK, cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (1,14 ± 0,21 mmol/L; $p < 0,001$) [5]. Kết quả các nghiên cứu quốc tế cũng cho thấy xu hướng tăng phospho tương tự, như nghiên cứu của Liu với phospho máu trung bình là 1,47 ± 0,29 mmol/L ở nhóm BTM, cao hơn so với nhóm chứng 0,96 ± 0,43 mmol/L) [101]. Kết quả của chúng tôi tương đồng với xu hướng chung nhưng trị số phospho ở nhóm BTM thấp hơn, có thể do nhiều bệnh nhân ở giai đoạn 1−2 còn khả năng bù trừ tốt, phospho máu chưa tăng. Ở nhóm LMCK, giá trị phospho cũng thấp hơn một số nghiên cứu khác, có thể liên quan đến thời gian lọc máu ngắn hơn và quản lý CKD-MBD hiệu quả hơn.

Nhìn chung, phospho máu tăng đồng nhất theo tiến triển bệnh là điểm then chốt trong bệnh sinh CKD-MBD. Dù đã có nhiều biện pháp điều trị và kiểm soát, hiệu quả vẫn còn hạn chế, cho thấy đây là mục tiêu cần ưu tiên quản lý chặt chẽ để ngăn ngừa biến chứng xương và tim mạch.

4.1.3.3. Nồng độ hormon PTH

Kết quả của chúng tôi ghi nhận nồng độ PTH có giá trị trung vị khác biệt rõ rệt giữa ba nhóm: nhóm BTM có trung vị là 52,53 pg/mL, thấp hơn đáng kể so với nhóm LMCK (442,55 pg/mL; $p < 0,001$) nhưng cao hơn nhóm chứng (41,20 pg/mL; $p < 0,001$). Điều này phản ánh tình trạng tăng tiết PTH thứ phát rõ rệt ở bệnh thận giai đoạn cuối.

So với các nghiên cứu trong nước, nhóm BTM của chúng tôi có PTH thấp hơn, như Nguyễn Hữu Vũ Quang (121,39 ± 119,04 pg/mL) và Nguyễn Hoàng Thanh Vân (228,05 ± 172,55 pg/mL) [7], [10]. Nồng độ PTH thấp hơn có thể do nhiều bệnh nhân của chúng tôi ở giai đoạn sớm, khi CKD-MBD chưa tiến triển và chức năng tổng hợp vitamin D vẫn bảo tồn. Ngược lại, nhóm LMCK của chúng tôi có PTH cao hơn nhiều so với Nguyễn Hoàng Thanh Vân (324,64 ± 287,23 pg/mL) và Nguyễn Thanh Minh (557,82 ± 561,00 pg/mL) [5],[10], có thể do sự kích thích cường cận giáp kéo dài, đồng thời khác biệt về mức độ kiểm soát phospho–canxi, bổ sung vitamin D và sử dụng thuốc gắn phosphate giữa các nghiên cứu. Kết quả các nghiên cứu quốc tế cũng ghi nhận xu hướng tương tự. Liu cho thấy PTH tăng dần theo giai đoạn BTM, từ 143,5 pg/mL (GĐ3) đến 488,6 pg/mL (GĐ5) [101]. Pasaoglu báo cáo PTH ở nhóm LMCK là 417,77 ± 347,33 pg/mL, cao hơn nhóm chứng [118].

Tăng PTH là phản ứng bù trừ để duy trì cân bằng khoáng chất, nhưng kéo dài sẽ dẫn đến bệnh xương chu chuyển cao và vôi hóa mạch máu. Việc theo dõi và kiểm soát PTH đóng vai trò then chốt trong điều trị CKD-MBD.

4.1.3.4. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ 25(OH)D trung bình ở nhóm BTM là 26,06 ± 13,32 ng/mL, thấp hơn nhóm chứng (27,79 ± 6,88 ng/mL) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), trong khi thấp hơn rõ rệt so với nhóm LMCK (34,84 ± 17,31 ng/mL; $p < 0,001$). 25(OH)D là dạng dự trữ chính của vitamin D và tiền chất tổng hợp calcitriol. Trong BTM, mức 25(OH)D thường giảm do hấp thu kém từ chế độ ăn, hạn chế tiếp xúc ánh sáng mặt trời và mất protein gắn kết vitamin D. Ở bệnh nhân LMCK, tình trạng viêm mạn và thuốc gắn phosphate hoặc corticosteroids cũng góp phần làm thay đổi chuyển hóa vitamin D. Thiếu hụt 25(OH)D gây giảm tổng hợp calcitriol, dẫn đến hạ canxi và cường cận giáp thứ phát, đồng thời tăng nguy cơ biến chứng tim mạch.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với Nguyễn Thanh Minh, ghi nhận nồng độ 25(OH)D ở nhóm LMCK là 34,73 ± 8,08 ng/mL, cao hơn nhóm chứng (26,66 ± 10,36 ng/mL; $p < 0,001$) [5]. Tuy nhiên, Nguyễn Hữu Vũ Quang lại báo cáo mức 25(OH)D ở BTM chưa lọc máu (22,53 ± 11,22 ng/mL) và LMCK (21,61 ± 5,87 ng/mL) đều thấp hơn nhóm chứng (35,37 ± 5,46 ng/mL) [7]. Các nghiên cứu quốc tế cũng cho kết quả không đồng nhất, như Rotondi (23,7 ± 11,1 ng/mL ở BTM) [125]và Pavik ghi nhận mức 25(OH)D ở BTM giai đoạn 1–5 đều không đủ [119].

Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ 25(OH)D ở nhóm LMCK cao hơn nhóm chứng và nhóm BTM. Điều này có thể do giảm hoạt động enzyme 1-alpha-hydroxylase ở BTM, làm hạn chế chuyển hóa 25(OH)D thành dạng hoạt động và dẫn đến tích tụ 25(OH)D trong tuần hoàn; ngoài ra, 25(OH)D gắn với protein nên khó bị loại bỏ qua lọc máu. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể liên quan đến thiết kế nghiên cứu, đặc điểm dân số, chế độ ăn, mức độ tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, giai đoạn BTM và phương pháp đo lường, dẫn đến sự không đồng nhất trong kết quả [70],[134].

4.1.4. Đặc điểm mật độ xương, loãng xương của đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy MĐX trung bình ở nhóm bệnh thận mạn GĐ 3–5 cao hơn nhóm LMCK tại tất cả các vị trí đo. Cụ thể, ở nhóm BTM, MĐX tại CSTL, toàn bộ XĐ và CXĐ lần lượt là 0,948 ± 0,193; 0,795 ± 0,164; 0,644 ± 0,141 g/cm², trong khi nhóm LMCK lần lượt là 0,864 ± 0,159; 0,732 ± 0,176; 0,577 ± 0,148 g/cm² ($p < 0,05$). Tỷ lệ loãng xương ở nhóm BTM lần lượt là 11,1%, 11,1% và 22,2% tại CSTL, toàn bộ XĐ và CXĐ; tỷ lệ thiếu xương lần lượt 27,8%, 35,6% và 44,4%. Trong 90 BN BTM giai đoạn 3–5, có 23,3% loãng xương và 46,7% thiếu xương. Ở nhóm LMCK, tỷ lệ loãng xương tại CSTL, TBXĐ, CXĐ lần lượt là 20%, 21,1%, 36,7%, và thiếu xương là 34,4%, 33,3%, 44,4%; 40% BN LMCK loãng xương và 44,4% thiếu xương.

So sánh với Nguyễn Thanh Minh, MĐX trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, đặc biệt tại CXĐ, cùng với tỷ lệ loãng xương cao hơn, có thể do dân số nghiên cứu già hơn và thời gian lọc máu dài hơn [5]. Tương tự, nghiên cứu của Nguyễn Thị Dững và Võ Tam (2015) cũng ghi nhận tỷ lệ loãng xương cao (38,7% tại vùng Ward và 29,8% tại CXĐ) ở BN LMCK, gần với kết quả của chúng tôi [4].

DXA là phương pháp chuẩn để đánh giá MĐX và nguy cơ gãy xương, được KDIGO 2017 khuyến cáo áp dụng cho BTM GĐ 3A–5D khi kết quả ảnh hưởng đến quyết định điều trị [82]. Tuy nhiên, MĐX không phản ánh chất lượng xương và có thể bị ảnh hưởng bởi vôi hóa hoặc xơ cứng xương, do đó cần kết hợp với lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa để có đánh giá toàn diện.

4.2. NỒNG ĐỘ KLOTHO HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN

4.2.1. Nồng độ Klotho huyết thanh nhóm chứng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở nhóm chứng với độ tuổi trung bình là 60,02 ± 9,52 tuổi, nồng độ Klotho huyết thanh trung bình là 552,89 ± 160,49 pg/mL,

khá tương đồng với hai nghiên cứu trước đó, được sử dụng làm giá trị tham chiếu. Nghiên cứu của Yuji Yamazaki và cộng sự (2010) ghi nhận nhóm chứng có độ tuổi trung bình 61,1 ± 18,5 tuổi, với nồng độ Klotho trung bình 562 ± 146 pg/mL, dao động từ 239 đến 1266 pg/mL, tương đương với kết quả của chúng tôi, cho thấy sự nhất quán trong phạm vi tham chiếu khi sử dụng phương pháp ELISA [147]. Tương tự, nghiên cứu của Andrea Espuch-Oliver và cộng sự (2022) đã xây dựng giá trị tham chiếu cho Klotho huyết thanh ở người trưởng thành khỏe mạnh theo độ tuổi và giới tính, ghi nhận ở nhóm tuổi 55–85 (n = 91), nồng độ trung bình là 612,1 ± 198,2 pg/mL, trong khoảng tham chiếu 235,8–918,6 pg/mL (bách phân vị 5–95) [39]. Kết quả của chúng tôi cũng nằm trong phạm vi này, khẳng định độ tin cậy của dữ liệu. Tuy nhiên, mức Klotho trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhẹ so với Espuch-Oliver, có thể do sự khác biệt về đặc điểm dân số, như yếu tố di truyền, lối sống, và môi trường sống, sai số xét nghiệm. Nhìn chung, kết quả nhóm chứng của chúng tôi phù hợp để làm cơ sở so sánh với các nhóm bệnh nhân mắc bệnh thận mạn.

4.2.2. Nồng độ Klotho huyết thanh giữa các nhóm nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê theo thứ tự từ nhóm chứng, nhóm bệnh thận mạn, nhóm lọc máu chu kỳ. Nồng độ Klotho trung bình cao nhất ở nhóm chứng (552,89 ± 160,49 pg/mL), giảm xuống ở nhóm BTM (407,68 ± 156,20 pg/mL) và thấp nhất ở nhóm LMCK (313,19 ± 118,05 pg/mL) ($p < 0,05$). Kết quả này phù hợp với xu hướng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu quốc tế.

Nghiên cứu của Shimamura và cộng sự (2012) được thực hiện tại Nhật Bản trên 292 bệnh nhân BTM (giai đoạn 1–5), với tuổi trung bình 63,8 ± 16,0 tuổi, nam giới chiếm 57,2%. Phương pháp đo nồng độ Klotho huyết thanh sử dụng kỹ thuật ELISA với bộ xét nghiệm của hãng Immuno-Biological Laboratories (IBL). Kết quả cho thấy nồng độ Klotho giảm rõ rệt từ 1442,1 ± 1410,1 pg/mL ở BTM giai đoạn 1 xuống 616,1 ± 256,4 pg/mL ở giai đoạn 2 và tiếp tục giảm dần ở các giai đoạn sau [129].

Một nghiên cứu của Seiler và cộng sự (2012) tiến hành tại Đức trên 321 bệnh nhân BTM giai đoạn 2–4, với tuổi trung bình 65,5 ± 12,1 tuổi, nữ giới chiếm 38,9%. Tác giả cũng sử dụng phương pháp ELISA với bộ xét nghiệm của hãng IBL để đo nồng độ Klotho huyết tương. Kết quả cho thấy nồng độ Klotho ở nhóm BTM có trung vị (tứ phân vị) là 538 (450–666) pg/mL [128].

Tác giả Pavik và cộng sự (2013) thực hiện nghiên cứu tại Thụy Sĩ trên 87 bệnh nhân BTM (giai đoạn 1–5) với độ tuổi từ 18–84, nam giới chiếm 40–60% tùy giai đoạn BTM, và nhóm chứng gồm 21 người khỏe mạnh. Nồng độ Klotho được đo bằng kỹ thuật ELISA với kháng thể đơn dòng có độ nhạy cao của hãng IBL. Kết quả cho thấy nồng độ Klotho giảm từ nhóm chứng (1078,6 ± 1810,2 pg/mL) xuống BTM giai đoạn 1 (964,3 ± 398,8 pg/mL) và giảm mạnh hơn ở giai đoạn 5 (460,2 ± 222,8 pg/mL) [119].

Năm 2015, tác giả Rotondi và cộng sự đã công bố nghiên cứu được thực hiện tại Ý, trên 68 bệnh nhân BTM (bao gồm 37 nam, 31 nữ) với tuổi trung bình 58 ± 15 tuổi, và nhóm chứng gồm 30 người khỏe mạnh. Phương pháp xét nghiệm là ELISA với bộ xét nghiệm của hãng IBL. Nồng độ Klotho huyết thanh trung bình ở nhóm BTM là 519 ± 183 pg/mL, thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (845 ± 330 pg/mL, $p < 0,0001$) [125].

Một nghiên cứu của Liu và cộng sự (2017) được tiến hành tại Trung Quốc trên 112 bệnh nhân BTM giai đoạn 3 - 5 với tuổi trung bình 50,1 ± 14,0 tuổi, tỷ lệ nam giới 51,6%–60,6% tùy giai đoạn BTM, và nhóm chứng gồm 30 người khỏe mạnh. Nồng độ Klotho huyết thanh được đo bằng ELISA với bộ xét nghiệm của hãng Santa Cruz Biotechnology. Kết quả cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh ở nhóm BTM (có giá trị trung vị 2,44 ng/mL) thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (trung vị 9,81 ng/mL, $p < 0,001$) [101].

Mặc dù các nghiên cứu trên cho thấy kết quả tương đồng, nhưng giá trị tuyệt đối của nồng độ Klotho có sự khác biệt, điều này có thể thể liên quan đến phương pháp xét nghiệm và đặc điểm dân số nghiên cứu. Việc chuẩn hóa các phương pháp xét nghiệm Klotho hòa tan vẫn chưa được thực hiện [55],[115]. Nồng độ Klotho trong tuần hoàn có thể được đo bằng các phương pháp miễn dịch khác nhau, bao gồm ELISA, xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang phân giải theo thời gian (TRF: time-resolved fluorescence immunoassay), và kỹ thuật miễn dịch kết tủa – miễn dịch blot (IP-IB: immunoprecipitation-immunoblot). Trong khi ELISA được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng nhờ chi phí thấp và thao tác nhanh nhưng phương pháp này có thể cho kết quả sai số và có độ chính xác không bằng phương pháp TRF và IP-IB. TRF cho thấy mối liên quan giữa Klotho hòa tan và MLCT, trong khi IP-IB biểu hiện tương quan mạnh với MLCT nhưng đòi hỏi nhiều thời gian, công sức và chỉ áp dụng với mẫu đã rã đông [115]. Ngoài ra, sự khác biệt về độ nhạy và độ đặc hiệu giữa các bộ xét nghiệm Klotho hòa tan hiện có là nguyên nhân chính dẫn đến kết quả không

đồng nhất giữa các nghiên cứu [55],[115]. Phương pháp ELISA cũng không thể phân biệt được nguồn gốc Klotho hòa tan từ sự phân cắt Klotho màng hay từ quá trình ghép RNA thông tin thay thế, làm tăng thêm sự không chắc chắn trong kết quả đo lường. Bên cạnh đó, điều kiện mẫu và phương pháp lưu trữ cũng ảnh hưởng lớn đến độ chính xác. Klotho không ổn định trong nước tiểu đã lưu trữ và dễ bị tác động bởi các chu kỳ đông – rã đông, trong khi các mẫu máu cần được xử lý cẩn thận và bảo quản ở -80°C để đảm bảo độ tin cậy [115] [11].

Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu dù sử dụng cùng phương pháp xét nghiệm ELISA và bộ xét nghiệm do cùng hãng sản xuất, nhưng kết quả nồng độ Klotho vẫn có sự khác biệt. Điều này cho thấy ngoài phương pháp xét nghiệm và bộ xét nghiệm thì sự khác biệt kết quả có thể xuất phát từ quần thể nghiên cứu khác nhau về tuổi tác, giới tính, và các yếu tố đồng mắc….Nồng độ Klotho hòa tan được điều hòa bởi nhiều yếu tố bệnh lý như viêm, stress oxy hóa, độc tố urê, hệ renin-angiotensin (RAS), và các thuốc như thuốc gắn kết phosphate hoặc vitamin D hoạt tính [77],[145].

Nhìn chung, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cùng các nghiên cứu quốc tế khẳng định rằng nồng độ Klotho giảm rõ rệt ở bệnh nhân BTM. Tuy nhiên, sự khác biệt trong phương pháp xét nghiệm và các yếu tố tác động từ bệnh lý và điều trị khiến việc so sánh kết quả giữa các nghiên cứu trở nên khó khăn. Việc chuẩn hóa các phương pháp xét nghiệm, xử lý mẫu, và điều kiện lưu trữ và thời điểm phân tích là cần thiết để nâng cao tính nhất quán và độ tin cậy của các nghiên cứu trong tương lai.

Đối với nhóm LMCK, kết quả của chúng tôi ghi nhận nồng độ Klotho trung bình ở nhóm LMCK là 313,19 ± 118,05 pg/mL. Kết quả này cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh giảm rõ rệt ở bệnh nhân LMCK so với nhóm chứng, điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Sự suy giảm Klotho không chỉ là đặc điểm chung ở bệnh nhân LMCK mà còn có mối liên quan với các biến chứng lâm sàng như xơ vữa động mạch, bệnh mạch máu não, rối loạn chuyển hóa khoáng chất và vôi hóa mạch máu.

Một nghiên cứu của Yokoyama và cộng sự (2012) đã đo nồng độ Klotho huyết thanh ở 53 bệnh nhân LMCK và 20 người khỏe mạnh để đánh giá vai trò của Klotho hòa tan trong chuyển hóa khoáng chất. Kết quả cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân LMCK có giá trị trung vị (tứ phân vị) là 430 pg/mL (386–540 pg/mL), thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng là 740 pg/mL (550–913 pg/mL, $p < 0.01$), kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [149].

Tương đồng với kết quả của chúng tôi, nghiên cứu của Ling Yu và cộng sự (2018) được thực hiện tại Trung Quốc trên 330 bệnh nhân LMCK, tuổi trung bình 63,43 ± 12,76 tuổi, nam giới chiếm 54,2%. Nồng độ Klotho huyết thanh được đo bằng kỹ thuật ELISA, sử dụng bộ xét nghiệm từ hãng IBL sản xuất. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh trung bình ở BN LMCK là 379,93 ± 143,66 pg/mL. Đồng thời, tác giả còn ghi nhận bệnh nhân có xơ vữa động mạch có nồng độ Klotho thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không bị xơ vữa động mạch (360,59 ± 137,83 pg/mL so với 405,86 ± 147,67 pg/mL, p = 0,004). Kết quả này gợi ý nồng độ Klotho thấp có thể liên quan đến sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của xơ vữa động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ [151].

Tác giả Wei và cộng sự (2019) đã thực hiện nghiên cứu tại Trung Quốc, trên 88 bệnh nhân LMCK, tuổi trung bình là 57 ± 14 tuổi, nam giới chiếm 63,64%. Nồng độ Klotho huyết thanh được đo bằng kỹ thuật ELISA, sử dụng kháng thể từ hãng Xinfan Bio Technology Company, Trung Quốc. Kết quả cho thấy nồng độ Klotho trung bình ở nhóm LMCK là 119,10 ± 47,29 pg/mL, khá thấp so với kết quả của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận bệnh nhân mắc bệnh mạch máu não có nồng độ Klotho thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân không mắc bệnh này (91,65 ± 28,19 pg/mL so với 131,90 ± 49,09 pg/mL, p = 0,0001). Kết quả này nhấn mạnh mối liên quan giữa nồng độ Klotho thấp và nguy cơ mắc các bệnh mạch máu, đặc biệt là bệnh mạch máu não, ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ [142].

Một nghiên cứu khác của tác giả Pasaoglu và cộng sự (2021) tiến hành tại Thổ Nhĩ Kỳ, trên 60 bệnh nhân LMCK, tuổi trung bình của nam là 48,22 ± 10,71 tuổi và nữ là 42,00 ± 11,02 tuổi và 34 người khỏe mạnh làm nhóm chứng. Nồng độ Klotho huyết thanh được đo bằng kỹ thuật ELISA, sử dụng bộ xét nghiệm từ hãng SunRed Biological Technology, Trung Quốc. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh trung bình ở nhóm LMCK là 1,94 ± 1,11 mg/L, thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (4,32 ± 3,18 mg/L, p < 0,001). Kết quả phân tích cho thấy sự suy giảm nồng độ Klotho có liên quan đến rối loạn chuyển hóa khoáng chất, từ đó gợi ý vai trò của Klotho như một dấu ấn sinh học tiềm năng để đánh giá các bất thường này [118].

Nghiên cứu của Yan Lin và cộng sự (2022) được thực hiện tại Trung Quốc, trên 140 bệnh nhân LMCK, tuổi trung bình là 52,15 ± 8,8 tuổi, nam giới chiếm 53% và 140 người khỏe mạnh làm nhóm chứng, tuổi trung bình 51,13 ± 7,4 tuổi, nam giới chiếm 35,7%. Nồng độ Klotho huyết thanh được đo bằng kỹ thuật ELISA, sử dụng

bộ xét nghiệm của R&D Systems sản xuất. Kết quả cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh ở nhóm LMCK thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng. Nồng độ Klotho giảm dần theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng vôi hóa mạch máu. Cụ thể, những bệnh nhân không có vôi hóa mạch máu có nồng độ Klotho cao hơn so với những bệnh nhân có vôi hóa mạch máu nhẹ, trung bình, hoặc nặng, nhấn mạnh vai trò của Klotho trong việc gây ra vôi hóa mạch máu ở bệnh nhân LMCK [99].

Một nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Chí và cộng sự (2024), trên 44 bệnh nhân LMCK với tuổi trung bình 38,7 ± 11,85 tuổi, thời gian lọc máu trung bình 12 tháng và 40 người khỏe mạnh làm nhóm chứng, với tuổi trung bình 38,93 ± 9,75 tuổi. Nồng độ Klotho huyết thanh được đo bằng kỹ thuật ELISA. Kết quả ghi nhận nồng độ Klotho huyết tương trung bình nhóm bệnh là 1,06 ± 0,28 ng/mL thấp hơn nhóm chứng là: 1,08 ± 0,3 ng/mL, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ Klotho huyết tương thấp liên quan đến THA, tăng CRP, dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh và tăng các biến cố tim mạc ($p<0,05$) [3].

Nhìn chung, các nghiên cứu cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân LMCK giảm đáng kể so với nhóm chứng, và sự suy giảm này có mối liên quan chặt chẽ với các biến chứng. Nồng độ Klotho thấp không chỉ là một đặc điểm sinh học của bệnh nhân LMCK mà còn có thể là một dấu ấn sinh học tiềm năng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của các biến chứng này. Tuy nhiên, nồng độ Klotho ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố. Trước hết, hiện nay vẫn chưa có sự chuẩn hóa trong phương pháp định lượng Klotho; các bộ kit và kỹ thuật khác nhau có thể đo lường những dạng Klotho không hoàn toàn tương đồng, dẫn đến sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu. Bên cạnh đó, thời điểm lấy mẫu ở bệnh nhân lọc máu, tình trạng chức năng thận tồn dư, đặc điểm quần thể nghiên cứu cũng như các can thiệp điều trị kèm theo đều có thể ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ Klotho huyết thanh. Do đó, khi so sánh và diễn giải kết quả giữa các nghiên cứu cần xem xét thận trọng các yếu tố này; đồng thời, việc chuẩn hóa phương pháp đo lường và đánh giá đầy đủ tác động của các yếu tố liên quan là cần thiết để hiểu rõ hơn vai trò của Klotho ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

4.2.3. Nồng độ Klotho huyết thanh theo giai đoạn bệnh thận mạn

Trong nhóm BTM, nồng độ Klotho huyết thanh giảm dần qua các giai đoạn. Nồng độ Klotho huyết thanh trung bình ở BTM giai đoạn 1 và 2 có giá trị tương ứng là 497,95 ± 151,32 và 490,46 ± 183,16 pg/mL, giảm nhẹ so với nhóm chứng (giá trị

trung vị là 518,2 pg/mL) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, sự giảm nồng độ bắt đầu trở nên có ý nghĩa thống kê từ BTM giai đoạn 3, với nồng độ Klotho trung bình giảm xuống 395,17 ± 116,12 pg/mL ($p < 0,05$ so với nhóm chứng và nhóm BTM giai đoạn 1, 2). Từ BTM giai đoạn 4 đến giai đoạn 5, nồng độ Klotho trung bình tiếp tục giảm dần có giá trị lần lượt là 335,44 ± 98,23 và 329,38 ± 128,97 pg/mL, thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng và BTM giai đoạn 1 và 2, 3 ($p < 0,001$). Điều này cho thấy sự suy giảm nồng độ Klotho huyết thanh tỷ lệ thuận với mức độ tiến triển của bệnh ở đối tượng BTM GĐ 3–5.

Việc so sánh nồng độ Klotho giữa các giai đoạn bệnh thận mạn đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng. Sự thay đổi nồng độ Klotho qua các giai đoạn BTM không chỉ làm sáng tỏ mối liên quan giữa Klotho và mức độ tổn thương thận mà còn khẳng định vai trò của Klotho trong cơ chế bệnh sinh. Điều này gợi ý tiềm năng sử dụng Klotho như một dấu ấn sinh học để phát hiện sớm, theo dõi tiến triển và tiên lượng BTM. Hiểu rõ sự suy giảm Klotho qua các giai đoạn cũng có thể định hướng các chiến lược điều trị cá thể hóa, như bổ sung Klotho hoặc can thiệp vào các con đường liên quan nhằm làm chậm tiến triển bệnh.

Tác giả Shimamura tiến hành so sánh nồng độ Klotho huyết thanh giữa các giai đoạn BTM cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh giảm đáng kể ở giai đoạn 2 của BTM so với giai đoạn 1 (616,1 ± 256,4 pg/mL so với 1442,1 ± 1410,1 pg/mL, $p < 0,0001$) và tiếp tục giảm ở các giai đoạn tiến triển hơn của BTM. Từ kết quả trên, tác giả đề xuất, Klotho là một dấu ấn sinh học mới để chẩn đoán BTM, đặc biệt là giai đoạn sớm [129].

Nghiên cứu của Rotondi cho thấy nồng độ Klotho giảm dần theo tiến triển bệnh thận mạn, giảm nồng độ Klotho có thể phát hiện từ giai đoạn 2 và giảm đáng kể từ giai đoạn 3 của BTM. Nồng độ Klotho huyết thanh ở các giai đoạn BTM của tác giả lần lượt là giai đoạn 2: 611 ± 191 pg/mL ($p < 0,01$ so với nhóm chứng); giai đoạn 3: 529 ± 160 pg/mL ($p < 0,001$ so với nhóm chứng); giai đoạn 4: 393 ± 142 pg/mL ($p < 0,001$ so với nhóm chứng). Dữ liệu của tác giả chỉ ra tác động xấu của bệnh thận mạn lên nồng độ Klotho huyết thanh bắt đầu rất sớm. Tác giả đề xuất rằng Klotho huyết thanh là một dấu hiệu sớm của rối loạn chuyển hóa khoáng xương do bệnh thận mạn (CKD-MBD) [125].

Nghiên cứu của tác giả Peng và cộng sự được thực hiện trên 154 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 2 đến 5 chưa lọc máu. Kết quả cho thấy nồng độ Klotho

huyết thanh có xu hướng giảm dần theo tiến triển của bệnh, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), giảm rõ rệt từ giai đoạn 3. Cụ thể, giá trị trung bình của Klotho ở các giai đoạn 2, 3, 4 và 5 lần lượt là 653,08 ± 352,21 ng/mL; 499,40 ± 210,28 ng/mL; 393,18 ± 163,12 ng/mL và 398,81 ± 176,17 ng/mL. Kết quả này cho thấy sự suy giảm nồng độ Klotho có liên quan chặt chẽ với mức độ giảm chức năng thận ở bệnh nhân BTM [122].

Khi so sánh nồng độ Klotho giữa các giai đoạn BTM, kết quả của Pavik cho thấy nồng độ Klotho giảm dần theo mức độ tiến triển bệnh thận mạn. Cụ thể, nồng độ Klotho trung bình ở BTM giai đoạn 1, giai đoạn 2, giai đoạn 3, giai đoạn 4, giai đoạn 5 có giá trị lần lượt là 964,3 ± 398,8; 820,2 ± 283,4; 638,1 ± 128,7; 539,7 ± 165,1; 460,2 ± 222,8 ph/mL, so với nhóm chứng có giá trị 1078,6 ± 1810,2 pg/mL [119]. Sự giảm sút này nhấn mạnh mối liên hệ chặt chẽ giữa mức Klotho và mức độ nặng của BTM, gợi ý Klotho như một dấu ấn sinh học trong việc chẩn đoán sớm BTM.

Kết quả của tác giả Liu cũng cho thấy nồng độ Klotho giảm dần khi bệnh thận tiến triển: giá trị trung vị từ 3,62 ng/mL ở giai đoạn 3, xuống 2,35 ng/mL ở giai đoạn 4, và thấp nhất ở giai đoạn 5 (1,01 ng/mL, $p < 0,001$) [101].

Ngược lại với các nghiên cứu trên, tác giả Seiler ghi nhận nồng độ Klotho huyết tương ở các giai đoạn BTM có trung vị (tứ phân vị) lần lượt là giai đoạn 2 (n = 51): 554 (472–757); giai đoạn 3a (n = 106): 550 (462–665); giai đoạn 3b (n = 93): 536 (443–661); giai đoạn 4 (n = 71): 530 (429–678) pg/mL. Tác giả tiến hành so sánh nồng độ Klotho giữa các giai đoạn BTM (giai đoạn 2–4), kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa nồng độ Klotho giữa các giai đoạn BTM ($p = 0,098$). Điều này cho thấy nồng độ Klotho không giảm theo tiến triển của BTM [128].

Mặc dù phần lớn các nghiên cứu trên cho thấy kết quả tương đồng là xu hướng giảm nồng độ Klotho ở bệnh nhân BTM, nhưng giá trị tuyệt đối của nồng độ Klotho có sự khác biệt, ngoài yếu tố liên quan đến phương pháp xét nghiệm và đặc điểm dân số nghiên cứu như đã trình bày ở trên thì có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ Klotho cần được nghiên cứu thêm. Cơ chế sản xuất và loại bỏ Klotho khi thận giảm chức năng vẫn chưa rõ ràng, góp phần lý giải các kết quả không đồng nhất giữa các mô hình bệnh thận mạn, trước chạy thận so với khi chạy thận, hoặc giữa chức năng thận còn lại và lượng nước tiểu [152]. Ống thận đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa Klotho, Klotho hòa tan được vận chuyển xuyên tế bào và xuất hiện trong nước tiểu, cho thấy sự liên quan chặt chẽ giữa tổn thương ống thận và mức Klotho trong

huyết thanh [61]. Điều này gợi ý Klotho có thể không phản ánh MLCT mà là một dấu ấn sinh học tiềm năng cho tổn thương ống thận. Ngoài ra, các cơ quan ngoài thận cũng sản xuất Klotho hòa tan, có thể đóng vai trò bù trừ trong BTM [77], nhưng sự đóng góp này làm giảm mối liên quan giữa Klotho hòa tan và chức năng thận. Cuối cùng, chất lượng và thiết kế nghiên cứu, với nhiều khác biệt về nguyên nhân BTM, kích thước mẫu, và tiêu chí, khiến việc kết hợp kết quả để đưa ra kết luận tổng quát trở nên khó khăn [152].

Tóm lại, vẫn còn nhiều tranh luận về sự thay đổi nồng độ Klotho huyết thanh qua các giai đoạn bệnh thận mạn. Thứ nhất, câu hỏi liệu nồng độ Klotho huyết thanh có giảm dần theo tiến triển của BTM hay không vẫn chưa được thống nhất. Hầu hết các nghiên cứu, như của Shimamura, Rotondi, Pavik, và Liu, ghi nhận sự suy giảm này, nhưng một số công bố khác, chẳng hạn như của Seiler, không ủng hộ kết luận đó. Thứ hai, việc xác định nồng độ Klotho huyết thanh bắt đầu giảm từ giai đoạn nào của BTM để đánh giá tiềm năng của Klotho như một dấu ấn chẩn đoán sớm vẫn cần được làm rõ. Một số tác giả, như Shimamura, Rotondi, và Pavik, nhận thấy Klotho giảm từ giai đoạn 2, trong khi nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sự giảm này bắt đầu từ giai đoạn 3, một số nghiên cứu khác không ghi nhận giảm Klotho theo tiến triển bệnh thận mạn. Do đó, cần thêm các nghiên cứu có chất lượng và thiết kế chặt chẽ để khẳng định liệu Klotho có thể là dấu ấn sinh học chẩn đoán sớm BTM hay không. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi, cùng với các kết quả từ các nghiên cứu quốc tế, đều khẳng định rằng nồng độ Klotho giảm rõ rệt ở bệnh nhân BTM và giảm mạnh hơn khi bệnh tiến triển. Điều này mở ra hướng nghiên cứu tiềm năng trong việc sử dụng Klotho để đánh giá mức độ tiến triển BTM, đồng thời xem xét khả năng bổ sung Klotho như một liệu pháp điều trị giúp làm chậm tiến triển của bệnh.

4.2.4. Nồng độ Klotho huyết thanh theo thời gian lọc máu (< 60 tháng và ≥ 60 tháng)

Mốc thời gian lọc máu chu kỳ 60 tháng được lựa chọn nhằm phản ánh giai đoạn điều trị kéo dài, khi các rối loạn chuyển hóa khoáng – xương và thay đổi nồng độ Klotho có xu hướng biểu hiện rõ hơn. Đồng thời, việc lựa chọn mốc này cũng dựa trên phân bố thực tế của mẫu nghiên cứu nhằm đảm bảo đủ cỡ mẫu cho từng nhóm so sánh. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm bệnh nhân LMCK dựa trên thời gian lọc máu. Cụ thể, nhóm bệnh nhân lọc máu dưới 60 tháng (5 năm) có nồng độ Klotho trung bình là

337,95 ± 117,09 pg/mL, cao hơn so với nhóm lọc máu từ 60 tháng (5 năm) trở lên (258,36 ± 102,17 pg/mL, $p < 0,05$).

Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Memmos đánh giá nồng độ Klotho và ảnh hưởng của nó đến biến chứng tử vong và tim mạch ở bệnh nhân LMCK. Bệnh nhân được phân thành hai nhóm dựa trên nồng độ Klotho: thấp (≤ 745 pg/mL) và cao (> 745 pg/mL). Thời gian lọc máu trung bình ở nhóm Klotho thấp là 63,7 ± 52,5 tháng, trong khi ở nhóm Klotho cao là 70,5 ± 57,3 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,583$), cho thấy trong nghiên cứu này, thời gian lọc máu không phải là yếu tố liên quan rõ rệt đến nồng độ Klotho [105].

Sự khác biệt trong kết quả giữa nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Memmos có thể xuất phát từ sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu. Các nghiên cứu khác nhau thường được thực hiện trên quần thể bệnh nhân với đặc điểm lâm sàng, điều kiện dinh dưỡng, và mức độ kiểm soát bệnh lý nền khác nhau, dẫn đến các kết quả không đồng nhất. Ngoài ra, nồng độ Klotho ở bệnh nhân LMCK chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác như khả năng loại bỏ klotho ra khỏi tuần hoàn của thận, sự tiêu thụ oxy của thận [61],[123] và sự biến đổi nồng độ Klotho theo thời gian, điều này cho thấy chỉ một lần đo nồng độ Klotho có thể không đủ phản ánh chính xác mức Klotho thực tế.

Tuy vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhấn mạnh thời gian lọc máu dài hơn có thể liên quan đến giảm nồng độ Klotho huyết thanh. Điều này khẳng định tầm quan trọng của việc đánh giá thường xuyên bệnh nhân LMCK và áp dụng các biện pháp can thiệp kịp thời nhằm giảm thiểu biến chứng do lọc máu lâu dài. Đồng thời, nghiên cứu của chúng tôi cũng mở ra hướng nghiên cứu sâu hơn về các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ Klotho, trong đó có vai trò của thời gian lọc máu.

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ KLOTHO HUYẾT THANH VỚI MỨC LỌC CẦU THẬN, MỘT SỐ YẾU TỐ KHOÁNG XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG

4.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với mức lọc cầu thận ở nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu

Như chúng tôi đã trình bày ở trên, nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân BTM giảm dần theo từng giai đoạn tiến triển của bệnh. Ở giai đoạn 1–2, Klotho chỉ giảm nhẹ so với nhóm chứng và chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, sự suy giảm trở nên rõ rệt và có ý nghĩa từ giai đoạn 3 ($p < 0,05$ so với nhóm chứng và giai đoạn 1–2), và tiếp tục giảm sâu ở giai đoạn 4–5 ($p < 0,001$). Phân tích tương quan

cho thấy Klotho và MLCT có mối tương quan thuận mức độ vừa ($r = 0,45$; $p < 0,001$), chứng tỏ khi MLCT giảm, nồng độ Klotho huyết thanh cũng giảm.

Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây. Liu và cộng sự (2017) trên 112 bệnh nhân BTM giai đoạn 3–5 ghi nhận mối tương quan thuận mức độ chặt giữa Klotho và MLCT ($r = 0,593$; $p < 0,001$) [101]. Pavik và cộng sự (2013) nghiên cứu 87 bệnh nhân BTM giai đoạn 1–5 cũng cho thấy Klotho giảm trung bình 4,8 pg/mL khi MLCT giảm 1 mL/phút/1,73 m² ($r^2 = 0,41$; $p < 0,0001$) [119]. Shimamura và cộng sự (2012) nghiên cứu trên 292 bệnh nhân BTM giai đoạn 1–5 cũng báo cáo mối liên hệ tương tự ($r = 0,441$; $p < 0,0001$) [129].

Tuy nhiên, không phải tất cả nghiên cứu đều ghi nhận mối liên quan này. Seiler và cộng sự (2014) khảo sát 312 bệnh nhân BTM giai đoạn 2–4 kết luận Klotho không liên quan đáng kể đến MLCT [128]. Phân tích gộp của Wang và cộng sự (2018) trên 9 nghiên cứu với 1.457 bệnh nhân BTM cho thấy hệ số tương quan tổng hợp giữa Klotho và MLCT là 0,35 (KTC 95%: 0,23–0,46; $p < 0,05$) và mối liên quan này ổn định, không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác, khu vực nghiên cứu hay mức MLCT [139].

Sự giảm Klotho khi MLCT giảm phản ánh tổn thương cấu trúc và chức năng ống thận - nơi Klotho màng và Klotho hòa tan được sản xuất. Tổn thương ống thận, xơ hóa mô kẽ và viêm mạn tính làm giảm biểu hiện gen Klotho [85]. Ngoài ra, các độc tố urê máu như indoxyl sulfate và p-cresyl sulfate có thể gây tăng methyl hóa vùng CpG trong gen Klotho, ức chế phiên mã, từ đó làm suy giảm thêm nồng độ Klotho huyết thanh [150]. Điều này góp phần làm trầm trọng hơn các rối loạn CKD-MBD.

Bên cạnh mối tương quan tuyến tính, phân tích đường cong ROC trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh có khả năng phân biệt rõ các giai đoạn suy giảm chức năng thận. Khi so sánh nhóm chứng với nhóm bệnh BTM giai đoạn 1–2, diện tích dưới đường cong (AUC) đạt 0,604 (KTC 95%: 0,502–0,706; $p < 0,05$), cho thấy sự khác biệt về Klotho giữa người khỏe mạnh và bệnh nhân BTM giai đoạn sớm còn hạn chế, mặc dù độ nhạy đạt 81% và độ đặc hiệu 40% tại điểm cắt 424,2 pg/mL (Youden = 0,217). Ngược lại, khi so sánh nhóm BTM ≤ giai đoạn 2 với nhóm BTM giai đoạn 3–5, AUC tăng lên 0,806 (KTC 95%: 0,747–0,864; $p < 0,01$), với điểm cắt 390,8 pg/mL, cho độ nhạy 80,8%, độ đặc hiệu 66,7% (Youden = 0,475). Đáng chú ý, ở nhóm BTM bao gồm bệnh nhận lọc máu chu kỳ (BTM GĐ 3–5D), AUC tiếp tục tăng lên 0,832 (KTC 95%: 0,787–0,878; $p < 0,01$), với điểm cắt 397,1 pg/mL, đạt độ nhạy 80,0% và độ

đặc hiệu 70,0% (Youden = 0,500) (Bảng 3.26). Những kết quả này cho thấy, mặc dù hệ số tương quan giữa Klotho và mức lọc cầu thận chỉ ở mức trung bình, nhưng Klotho vẫn có giá trị lâm sàng đáng kể trong nhận diện suy giảm chức năng thận có ý nghĩa. Hiện tượng này phản ánh rằng mối quan hệ giữa Klotho và MLCT không hoàn toàn tuyến tính, mà có thể biểu hiện theo "ngưỡng sinh học", trong đó Klotho chỉ giảm rõ rệt khi MLCT giảm dưới khoảng 60 mL/phút/1,73 m².

Kết quả này củng cố tiềm năng của Klotho như một dấu ấn sinh học sàng lọc và theo dõi tiến triển bệnh thận mạn, đặc biệt từ giai đoạn BTM 3 trở đi. Việc theo dõi Klotho kết hợp với các chỉ số truyền thống (creatinin, cystatin C) có thể giúp nhận diện sớm xu hướng suy giảm chức năng thận, từ đó hỗ trợ quản lý và can thiệp sớm.

Ưu điểm của nghiên cứu chúng tôi là khảo sát đầy đủ bệnh nhân BTM từ giai đoạn 1–5, có nhóm chứng khỏe mạnh và phân tích xu hướng biến đổi Klotho theo MLCT một cách hệ thống. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa phân tích vai trò điều hòa của FGF23 hoặc các yếu tố viêm, vốn có thể ảnh hưởng đồng thời đến MLCT và Klotho.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu của chúng tôi củng cố bằng chứng về mối tương quan thuận giữa Klotho và MLCT, đồng thời nhấn mạnh tiềm năng của Klotho như một dấu ấn sinh học mới có thể phát hiện sớm suy giảm chức năng thận. Cần có các nghiên cứu đoàn hệ dài hạn và đa trung tâm để khẳng định giá trị chẩn đoán và tiên lượng của Klotho trong BTM.

4.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với một số yếu tố khoáng xương

4.3.2.1. Klotho và canxi máu hiệu chỉnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Klotho huyết thanh có xu hướng giảm dần theo các nhóm canxi máu: tăng canxi (390,79 ± 180,48 pg/mL), canxi bình thường (379,31 ± 149,09 pg/mL) và hạ canxi (326,49 ± 133,19 pg/mL), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Phân tích tương quan cũng không ghi nhận mối liên hệ tuyến tính giữa Klotho và canxi máu toàn phần hiệu chỉnh ở bệnh nhân BTM ($r = 0,08$; $p = 0,35$) cũng như nhóm LMCK ($r = –0,17$; $p = 0,11$).

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Seiler và cộng sự (2012) trên 312 bệnh nhân BTM giai đoạn 2–4 ($r = 0,01$; $p = 0,916$) [128], và tương đồng với các nghiên cứu trên bệnh nhân LMCK của Lisowska (2022) ($r = 0,117$; $p > 0,05$) [100], Wei (2019) ($r = 0,012$; $p = 0,942$) [142] và Ling Yu (2018) ($r = –0,088$; $p = 0,117$) [151]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác ghi nhận kết quả trái ngược, chẳng hạn Liu và

cộng sự (2017) báo cáo mối tương quan thuận có ý nghĩa (r = 0,302; p = 0,029) [101], trong khi Pavik (2013) ghi nhận mối tương quan nghịch (r = –0,3; p < 0,0001) [119]. Rotondi (2012) cũng báo cáo tương quan thuận giữa Klotho và canxi ở nhóm LMCK (r = 0,30; p < 0,01) [125]. Phân tích gộp của Fan và cộng sự (2024) trên 8 nghiên cứu ở bệnh nhân BTM và LMCK cho thấy mối tương quan thuận mức độ yếu giữa Klotho và canxi (r = 0,14; KTC 95%: 0,02–0,26; p < 0,05), nhưng mức độ không đồng nhất cao (I^2 = 66%; p < 0,05). Khi phân tích phân nhóm, mối liên quan chỉ có ý nghĩa ở bệnh nhân chưa lọc máu (r = 0,22; p < 0,05), trong khi nhóm LMCK không ghi nhận sự khác biệt [42].

Bên cạnh phân tích tương quan, đường cong ROC trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Klotho có khả năng phân biệt tình trạng hạ canxi máu ở bệnh nhân BTM với diện tích dưới đường cong đạt 0,655 (p < 0,05). Mặc dù AUC chỉ ở mức trung bình, kết quả này cho thấy nồng độ Klotho thấp vẫn có giá trị nhận diện nhóm bệnh nhân có nguy cơ hạ canxi, phản ánh vai trò sinh học của Klotho trong duy trì cân bằng khoáng chất. Khi so sánh, PTH thể hiện khả năng phân biệt tốt hơn (AUC = 0,775), cho thấy hai chỉ dấu này có thể bổ trợ cho nhau trong đánh giá rối loạn CKD–MBD (Biểu đồ 3.10).

Klotho có vai trò điều hòa cân bằng canxi thông qua hai cơ chế chính: (1) điều hòa hoạt động kênh TRPV5 tại ống thận, giúp tăng tái hấp thu canxi; và (2) phối hợp với FGF23 để điều chỉnh nồng độ 1,25-dihydroxyvitamin D, từ đó gián tiếp ảnh hưởng đến hấp thu canxi tại ruột [14],[132]. Khi Klotho giảm trong BTM, trục FGF23 – Klotho – vitamin D bị rối loạn, dẫn đến nguy cơ hạ canxi máu và rối loạn chuyển hóa khoáng chất.

Sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu có thể bắt nguồn từ đặc điểm quần thể, giai đoạn suy thận, tình trạng viêm mạn tính, rối loạn nội tiết, hoặc ảnh hưởng của điều trị (bổ sung canxi, thuốc gắn phosphate chứa canxi). Ở bệnh nhân LMCK, quá trình lọc máu kéo dài và các liệu pháp đi kèm có thể làm biến động nồng độ canxi, che lấp mối liên hệ tiềm tàng với Klotho. Mặc dù mối liên quan trực tiếp chưa được khẳng định, kết quả của chúng tôi và các phân tích gộp đều gợi ý Klotho có vai trò nhất định trong điều hòa cân bằng canxi và rối loạn CKD-MBD.

Nghiên cứu của chúng tôi có ưu điểm là phân tích đầy đủ các giai đoạn BTM (1-5) và nhóm LMCK, so với nhóm chứng khỏe mạnh, tạo điều kiện so sánh rõ ràng giữa ba nhóm trong cùng một thời điểm. Điều này giúp đánh giá sự biến thiên nồng

độ Klotho theo tiến triển bệnh một cách toàn diện hơn so với các nghiên cứu chỉ khảo sát một hoặc hai nhóm. Tuy nhiên, cỡ mẫu trong từng phân nhóm vẫn chưa đủ lớn để phát hiện các mối liên quan yếu, và chưa xem xét đồng thời các yếu tố như vitamin D hoạt hóa, PTH hoặc FGF23.Tóm lại, mặc dù nghiên cứu của chúng tôi không chứng minh được mối liên quan rõ ràng giữa Klotho và canxi máu, xu hướng biến đổi Klotho theo mức canxi vẫn gợi ý vai trò điều hòa của protein này trong cân bằng khoáng chất. Các nghiên cứu đa trung tâm với thiết kế chuẩn hóa và cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để làm sáng tỏ mối liên hệ này ở bệnh nhân BTM và LMCK.

4.3.2.2. Klotho và phospho máu

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Klotho trung bình ở nhóm có phospho tăng (307,15 ± 120,76 pg/mL) thấp hơn đáng kể so với nhóm có phospho bình thường (389,38 ± 152,50 pg/mL), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tuy nhiên, khi phân tích tương quan, chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ tuyến tính giữa Klotho và nồng độ phospho máu ở bệnh nhân BTM ($r = –0,13$; $p = 0,12$) cũng như ở nhóm LMCK ($r = –0,09$; $p = 0,40$).

Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Seiler và cộng sự (2012) trên 312 bệnh nhân BTM giai đoạn 2-4 ($r = –0,06$; $p = 0,291$) [128] và nghiên cứu của Liu và cộng sự (2018) trên 112 bệnh nhân BTM giai đoạn 3-5 ($r = –0,207$; $p = 0,113$) [101]. Ở nhóm LMCK, chúng tôi cũng ghi nhận kết quả tương tự với Wei (2019) ($r = 0,092$; $p = 0,422$) [142], Pasaoglu (2021) ($r = 0,127$; $p = 0,345$) [118] và Lisowska (2022) ($r = – 0,025$; $p > 0,05$) [100]. Ngược lại, một số nghiên cứu báo cáo mối tương quan nghịch có ý nghĩa, như Pavik (2013) ($r = –0,2$; $p = 0,01$) [119], Rotondi (2012) ($r = –0,28$; $p < 0,05$) [125], và Ling Yu (2018) ($r = –0,144$; $p = 0,010$) [151]. Đáng chú ý, Yokoyama (2012) trên 53 bệnh nhân LMCK lại ghi nhận mối tương quan thuận giữa Klotho và phospho ($r = 0,33$; $p = 0,014$) [149]. Phân tích gộp của Fan và cộng sự (2024) trên 8 nghiên cứu (bao gồm cả LMCK) cho thấy mối tương quan nghịch có ý nghĩa giữa Klotho và phospho với hệ số gộp $r = –0,21$ (KTC 95%: –0,37 đến –0,04; $p = 0,02$). Khi phân tích phân nhóm, mối liên quan rõ rệt hơn ở bệnh nhân chưa lọc máu ($r = –0,33$; $p < 0,05$), nhưng không có ý nghĩa ở nhóm LMCK ($r = –0,02$; $p > 0,05$) [42].

Bên cạnh phân tích tương quan, đường cong ROC trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy Klotho có khả năng phân biệt tình trạng tăng phosphate máu ở bệnh nhân BTM. AUC của Klotho đạt 0,654 ($p < 0,01$), trong khi PTH có AUC cao hơn, đạt 0,839 ($p < 0,001$) (Biểu đồ 3.11). Mặc dù khả năng phân biệt của Klotho đơn độc còn

hạn chế, sự giảm Klotho vẫn phản ánh tình trạng rối loạn điều hòa phosphate, đặc biệt khi được đánh giá kết hợp với PTH. Kết quả này củng cố vai trò của Klotho như một chỉ dấu hỗ trợ nhận diện mất cân bằng khoáng chất trong CKD–MBD.

Klotho đóng vai trò quan trọng trong điều hòa cân bằng phospho thông qua việc hình thành phức hợp Klotho–FGF23, giúp tăng bài tiết phosphate tại ống thận và ức chế tái hấp thu. Ở giai đoạn sớm của BTM, mặc dù chức năng thận đã suy giảm, nồng độ phosphate huyết thanh vẫn được duy trì trong giới hạn nhờ cơ chế bù trừ của FGF23 và PTH. Khi bệnh tiến triển (đặc biệt từ giai đoạn 3B trở đi), giảm Klotho cùng với suy giảm MLCT (< 45 mL/phút/1,73 m²) khiến khả năng thải trừ phosphate suy yếu, dẫn đến tăng phosphate máu [111]. Do đó, mối liên quan giữa giảm Klotho và tăng phospho phản ánh sự mất cân bằng trong điều hòa khoáng chất ở BTM.

Mối liên quan giữa Klotho và phospho trong các nghiên cứu còn chưa thống nhất, có thể do khác biệt về quần thể bệnh nhân, mức độ suy thận, tình trạng viêm, hoặc điều trị (thuốc gắn phosphate, chế độ ăn). Ở bệnh nhân LMCK, sự dao động nồng độ phospho do lọc máu và bổ sung thuốc gắn kết phosphate có thể che lấp mối liên hệ thực sự với Klotho. Tuy nhiên, phân tích gộp cho thấy xu hướng giảm Klotho đi kèm tăng phospho, gợi ý Klotho có thể là một chỉ dấu gián tiếp của tình trạng quá tải phosphate và rối loạn CKD-MBD. Điều này mở ra tiềm năng cho các liệu pháp điều chỉnh Klotho hoặc FGF23 nhằm cải thiện kiểm soát phospho ở bệnh nhân BTM.

Một ưu điểm của nghiên cứu là bao quát đầy đủ các giai đoạn BTM (1-5), nhóm LMCK và nhóm chứng khỏe mạnh, qua đó cho phép đánh giá toàn diện sự biến đổi Klotho theo tình trạng phospho máu ở từng nhóm. Dù vậy, cỡ mẫu trong mỗi phân nhóm vẫn còn hạn chế và chúng tôi chưa phân tích đồng thời các yếu tố điều hòa khác như FGF23 hoặc vitamin D hoạt hóa.

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Klotho giảm rõ rệt ở nhóm có tăng phosphate máu, phù hợp với cơ chế bệnh sinh của CKD-MBD và một số nghiên cứu trước. Tuy nhiên, mối liên hệ tuyến tính chưa được chứng minh rõ ràng, đòi hỏi các nghiên cứu đa trung tâm, có cỡ mẫu lớn hơn và phân tích đa yếu tố để xác định vai trò điều hòa của Klotho đối với phospho.

4.3.2.3. Klotho và PTH máu

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Klotho ở bệnh nhân BTM với PTH < 150 pg/mL (431,66 ± 156,68 pg/mL) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm PTH ≥ 150 pg/mL (311,74 ± 112,79 pg/mL; p < 0,0001). Trong nhóm LMCK, nồng độ

Klotho trung bình cũng cao hơn ở nhóm PTH < 150 pg/mL (343,35 ± 141,08 pg/mL so với 308,55 ± 114,46 pg/mL), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa (p > 0,05). Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận mối tương quan nghịch giữa Klotho và PTH ở nhóm BTM (r =–0,37; p < 0,001), trong khi ở nhóm LMCK mối liên quan này yếu và chưa đạt ý nghĩa thống kê (r = –0,17; p = 0,10).

Bên cạnh phân tích tương quan, đường cong ROC cho thấy Klotho có khả năng phân biệt tình trạng tăng PTH (≥150 pg/mL) ở bệnh nhân BTM với AUC đạt 0,712 (p < 0,01) (Biểu đồ 3.12). Mặc dù giá trị AUC chỉ ở mức trung bình, kết quả này cho thấy nồng độ Klotho thấp có thể giúp nhận diện sớm nhóm bệnh nhân có nguy cơ cường cận giáp thứ phát. Kết hợp Klotho cùng PTH có thể nâng cao hiệu quả đánh giá mức độ rối loạn CKD–MBD trong thực hành lâm sàng.

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Liu và cộng sự (2017) (r = –0,542; p < 0,001) và Pavik (r = –0,2; p < 0,001), nhưng khác với Seiler (2012), người không tìm thấy mối liên quan Klotho - PTH (p > 0,05) [101],[119],[128]. Ở LMCK, nghiên cứu của chúng tôi tương tự Yokoyama (r = –0,08; p = 0,55) , Ling Yu (r = –0,030; p = 0,603), và Wei (r = 0,000; p = 0,990) [149],[151],[142] nhưng Lisowska (r = –0,290; p < 0,05) và Rotondi (r = –0,28; p < 0,05) lại ghi nhận kết quả ngược lại [100],[125]. Phân tích gộp của Fan (2024) trên 8 nghiên cứu cũng khẳng định mối tương quan nghịch (r=–0,23; KTC 95%: –0,29 đến –0,17; p < 0,001), rõ rệt ở cả BTM (r = –0,14; p < 0,05) và LMCK (r = –0,21; p < 0,05) [42]. Những khác biệt giữa các nghiên cứu gợi ý rằng mối liên quan Klotho - PTH chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố, trong đó cơ chế bệnh sinh CKD-MBD đóng vai trò trọng tâm.

Klotho liên quan mật thiết với PTH thông qua trục Klotho–FGF23 và chuyển hóa canxi–phospho. Khi Klotho giảm, làm giảm tín hiệu của FGF23, dẫn đến tăng phosphate máu và kích thích tuyến cận giáp tăng tiết PTH nhằm duy trì cân bằng khoáng chất. Ngoài ra, thiếu Klotho làm giảm độ nhạy của tuyến cận giáp với FGF23, khiến PTH tăng cao không kiểm soát và góp phần gây cường cận giáp thứ phát. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy Klotho có khả năng ức chế huy động canxi do PTH từ tế bào xương và làm giảm biểu hiện các gen đáp ứng với PTH tại tế bào thận [63],[91].

Những kết quả này củng cố giả thuyết rằng Klotho hoạt động như một chất điều hòa âm tính đối với PTH, đặc biệt ở bệnh nhân BTM chưa lọc máu, khi chức năng thận còn bảo tồn, Klotho vẫn duy trì vai trò điều hòa PTH thông qua trục Klotho–FGF23. Ngược lại, ở bệnh nhân LMCK, mối liên hệ này kém rõ ràng hơn do sự dao động PTH dưới tác động của lọc máu, thuốc điều trị, vitamin D, phosphate và tình

trạng viêm mạn tính. Klotho có thể được xem là chỉ dấu tiềm năng giúp đánh giá nguy cơ cường cận giáp thứ phát và mức độ rối loạn CKD-MBD ở bệnh nhân BTM.

Nghiên cứu của chúng tôi có ưu điểm là phân tích riêng biệt hai nhóm BTM và LMCK với số lượng mẫu tương đối lớn, giúp so sánh giữa các nhóm được rõ ràng hơn. Tuy nhiên, cỡ mẫu của từng phân nhóm PTH trong nhóm LMCK còn hạn chế và nghiên cứu chưa đánh giá đầy đủ các yếu tố gây nhiễu như thời gian lọc máu, mức vitamin D hoạt tính và FGF23. Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi khẳng định mối tương quan nghịch giữa Klotho và PTH ở bệnh nhân BTM, trong khi mối liên quan ở LMCK chưa rõ rệt. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước và nhấn mạnh vai trò điều hòa PTH của Klotho. Các nghiên cứu theo dõi dọc, đa trung tâm và phân tích đa yếu tố là cần thiết để làm sáng tỏ cơ chế này và đánh giá giá trị lâm sàng của Klotho trong quản lý CKD-MBD.

4.3.2.4. Klotho và 25(OH)D

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Klotho ở nhóm có 25(OH)D giảm (< 30 ng/mL) là 379,09 ± 153,20 pg/mL, không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm có 25(OH)D bình thường (≥ 30 ng/mL, 363,30 ± 145,97 pg/mL; p > 0,05). Chúng tôi cũng không ghi nhận mối tương quan tuyến tính giữa Klotho huyết thanh và 25(OH)D ở cả bệnh nhân BTM (r = 0,004; p = 0,96) và nhóm LMCK (r = –0,04; p = 0,72).

Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Pasaoglu và cộng sự (2021), khi tác giả không tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa giữa Klotho và 25(OH)D ở bệnh nhân LMCK (r = 0,117; p = 0,375) [118]. Tuy nhiên, Chen và cộng sự (2024) cho thấy ở những người có Klotho thấp (< 848,4 pg/mL), 25(OH)D < 50 nmol/L liên quan đến tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân và tim mạch, trong khi mối liên hệ này không xuất hiện ở nhóm có Klotho cao [25].

Trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ đánh giá 25(OH)D - dạng dự trữ của vitamin D, nhiều nghiên cứu khác tập trung vào $1,25(OH)_2D_3$ - dạng hoạt tính của vitamin D - đây là dạng gắn với thụ thể VDR để điều hòa trực tiếp biểu hiện gen Klotho. Tuy nhiên, hầu hết nghiên cứu cũng không tìm thấy mối tương quan đáng kể giữa Klotho và $1,25(OH)_2D_3$: nghiên cứu của Pavik và cộng sự (2013) trên 87 bệnh nhân BTM (r = 0,003; p > 0,05) [119], Rotondi (2015) trên 68 bệnh nhân LMCK (p > 0,05) [125], và Pasaoglu (2021) trên 60 bệnh nhân LMCK (r = 0,157; p = 0,230) [118].

Về mặt sinh học, $1,25(OH)_2D_3$ điều chỉnh biểu hiện Klotho thông qua thụ thể vitamin D (VDR). Khi $1,25(OH)_2D_3$ gắn với VDR, phức hợp VDR–RXR hình thành và gắn vào vùng VDRE (Vitamin D Response Element) trên gen Klotho, kích thích phiên mã và tổng hợp protein Klotho [45]. Một số nghiên cứu can thiệp đã chứng minh cơ chế này: Maryam và cộng sự cho thấy bổ sung vitamin D ngăn ngừa giảm Klotho huyết tương [73] ; Karaköse và cộng sự ghi nhận Klotho cao hơn ở nhóm dùng paricalcitol so với calcitriol ($p = 0,044$) [80]; Etemadi và cộng sự (2021) báo cáo cholecalciferol liều cao (50.000 IU/tuần trong 12 tuần) làm tăng đáng kể Klotho ($p = 0,035$) [40].

Sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu can thiệp có thể xuất phát từ việc chúng tôi chỉ quan sát mối liên hệ vitamin D nền với Klotho, không theo dõi tác động bổ sung vitamin D. Ngoài ra, các yếu tố như FGF23, tình trạng viêm mạn, mức độ suy thận và sự biến thiên sinh học của Klotho cũng có thể ảnh hưởng. Điều này cho thấy mối quan hệ giữa vitamin D và Klotho phức tạp, không chỉ phụ thuộc vào nồng độ 25(OH)D. Việc duy trì vitamin D hoạt hóa ở mức tối ưu vẫn có thể giúp bảo tồn Klotho, giảm rối loạn CKD-MBD và cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân.

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu trước chưa chứng minh được mối liên hệ trực tiếp giữa Klotho và 25(OH)D, nhưng một số bằng chứng cho thấy vitamin D - đặc biệt dạng hoạt hóa - có thể ảnh hưởng gián tiếp đến Klotho và tiên lượng bệnh nhân. Điều này nhấn mạnh sự cần thiết của các nghiên cứu dọc và can thiệp để làm rõ vai trò của Klotho trong chuyển hóa vitamin D, đặc biệt ở bệnh nhân BTM và LMCK.

4.3.2.5. Klotho và số lượng rối loạn khoáng xương

Trong nhóm BTM GĐ 1–5, nồng độ Klotho trung bình ở các mức số lượng rối loạn khoáng xương dao động từ 446,3 ± 153,7 pg/mL (không rối loạn) đến 356,7 ± 137,4 pg/mL (2 rối loạn) và 364,2 ± 134,0 pg/mL (3 rối loạn). Nhóm có 4 rối loạn chỉ có 1 trường hợp, không đủ để so sánh. Sự khác biệt về nồng độ Klotho giữa các nhóm không đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong nhóm LMCK, nồng độ Klotho trung bình tương đối ổn định giữa các mức rối loạn: từ 303,2 ± 75,1 pg/mL (không rối loạn) đến 321,4 ± 113,4 pg/mL (2 rối loạn) và 300,5 ± 114,1 pg/mL (3 rối loạn). Nhóm có 4 rối loạn chỉ có 2 trường hợp, không đủ để phân tích. Tương tự nhóm BTM, sự khác biệt giữa các nhóm ở LMCK cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Một số nguyên nhân có thể giải thích cho tình trạng này. Thứ nhất, số lượng bệnh nhân ở các nhóm có ≥ 3 rối loạn còn ít, dẫn đến hạn chế về sức mạnh thống kê. Thứ hai, nồng độ Klotho chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác ngoài tình trạng rối loạn khoáng xương, chẳng hạn như chức năng thận còn lại, tình trạng viêm mạn tính, stress oxy hóa hoặc yếu tố gen. Thứ ba, ở bệnh nhân LMCK, tác động của quá trình lọc máu, thuốc gắn phosphate, bổ sung vitamin D và biến thiên sinh học có thể che lấp mối liên quan giữa số lượng rối loạn khoáng xương và Klotho.

So sánh với các nghiên cứu trước, hầu hết các tác giả chỉ đánh giá Klotho liên quan đến từng yếu tố khoáng chất riêng lẻ (Ca, P, PTH hoặc vitamin D) như Pavik, Rotondi [119],[125]… thay vì tổng hợp số lượng rối loạn. Do vậy, việc chúng tôi áp dụng cách tiếp cận dựa trên tổng số rối loạn khoáng xương mang lại cái nhìn toàn diện hơn, đồng thời gợi ý rằng sự tích lũy nhiều rối loạn có thể phản ánh mức độ mất cân bằng nội môi liên quan đến thiếu hụt Klotho.

Ưu điểm của nghiên cứu là cách tiếp cận toàn diện, kết hợp nhiều yếu tố khoáng chất để phân tích mối liên quan với Klotho – một hướng đi còn ít được đề cập trong y văn. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn tồn tại hạn chế: thiết kế cắt ngang không cho phép kết luận quan hệ nhân quả, số mẫu ở một số nhóm nhỏ còn hạn chế, và chúng tôi chưa phân tích chi tiết ảnh hưởng của các yếu tố điều trị (như liều vitamin D, loại phosphate binder) hoặc các chất điều hòa khác như FGF23.

Tóm lại, số lượng rối loạn khoáng xương có mối liên quan với xu hướng giảm Klotho ở bệnh nhân BTM, dù chưa đạt ý nghĩa thống kê trong phân tích phân nhóm. Kết quả này gợi mở rằng Klotho có thể đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh CKD-MBD, đồng thời củng cố tầm quan trọng của việc đánh giá đồng thời nhiều yếu tố khoáng chất. Các nghiên cứu đa trung tâm, cỡ mẫu lớn và theo dõi dọc là cần thiết để khẳng định giá trị của chỉ số này trong thực hành lâm sàng.

4.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với mật độ xương, tình trạng loãng xương

Ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn GĐ 3−5, nồng độ Klotho huyết thanh không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm mật độ xương (bình thường, thiếu xương, loãng xương) tại tất cả các vị trí đo (cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi và toàn thân) với $p > 0,05$ (Bảng 3.21). Phân tích tương quan và hồi quy tuyến tính đơn biến giữa Klotho với mật độ xương và T-score cho thấy hệ số tương quan thấp, R^2 nhỏ và $p > 0,05$, chứng tỏ không có mối liên hệ đáng kể. Ở nhóm LMCK, Klotho có xu hướng giảm ở bệnh nhân loãng xương, đặc biệt tại toàn bộ xương đùi

(255,99 ± 110,28 pg/mL), so với nhóm bình thường (315,27 ± 114,24 pg/mL) và nhóm thiếu xương (346,57 ± 117,96 pg/mL), với $p < 0,05$ (Bảng 3.22) . Tuy nhiên, các phân tích hồi quy tuyến tính và logistic trong nhóm LMCK vẫn không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa Klotho và mật độ xương hoặc nguy cơ loãng xương (OR = 0,998; KTC 95%: 0,994–1,002; p = 0,316). Việc nồng độ Klotho chỉ giảm có ý nghĩa ở nhóm loãng xương khi đánh giá tại vị trí toàn bộ xương đùi, nhưng không ghi nhận sự khác biệt tương ứng ở các vị trí khác, có thể liên quan đến sự khác nhau về cấu trúc và chuyển hóa giữa xương vỏ (vùng đùi) và xương bè/xương xốp (vùng cột sống) trong bối cảnh CKD–MBD. Đồng thời, MĐX tại cột sống thắt lưng đo bằng DXA ở bệnh nhân lọc máu có thể bị ảnh hưởng bởi thoái hóa cột sống, gai xương và vôi hóa mô mềm/mạch máu, làm tăng giả tạo MĐX và che lấp mối liên quan thực sự; ngược lại, vùng xương đùi thường ít bị nhiễu hơn và có thể phản ánh rõ hơn sự thay đổi mật độ xương theo rối loạn chuyển hóa khoáng–xương. Ngoài ra, số lượng bệnh nhân trong từng phân nhóm loãng xương theo vị trí đo còn hạn chế, có thể làm giảm lực thống kê, do đó các kết quả cần được diễn giải thận trọng.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Chewcharat và cộng sự (2022) trên 847 bệnh nhân BTM, không ghi nhận mối liên hệ giữa Klotho huyết thanh và nguy cơ loãng xương hoặc gãy xương [30]. Ngược lại, một số nghiên cứu cho thấy mối liên quan phức tạp giữa Klotho và mật độ xương. Zhang và cộng sự, từ dữ liệu NHANES 2011–2016 trên 781 bệnh nhân BTM ≥ 40 tuổi, ghi nhận Klotho liên quan có ý nghĩa với MĐX tại cột sống ngực, toàn thân và thân mình ($p < 0,05$), nhưng không thấy liên quan tại cột sống thắt lưng, vùng chậu và chân trái. Mối liên quan này rõ rệt hơn ở nam giới, người da trắng không gốc Latin và người béo phì. Tuy nhiên, do thiết kế cắt ngang, chưa thể khẳng định quan hệ nhân quả [154]. Jiang và cộng sự (2023) theo dõi trên 871 phụ nữ mãn kinh > 50 tuổi ghi nhận nồng độ Klotho cao liên quan đến nguy cơ loãng xương thấp hơn (OR = 0,568; p = 0,027) [74]. Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, Zheng và cộng sự (2018) báo cáo Klotho thấp hơn rõ ở nhóm loãng xương và có tương quan thuận với MĐX tại cổ xương đùi và cột sống thắt lưng [156]. Huang và cộng sự (2024) cũng khẳng định giảm Klotho là yếu tố nguy cơ độc lập đối với giảm MĐX ở BTM giai đoạn cuối [64].

Klotho đóng vai trò trung tâm trong điều hòa chuyển hóa xương thông qua trục FGF23 – vitamin D – PTH và cân bằng canxi–phospho. Khi Klotho giảm, tín hiệu FGF23 giảm theo, dẫn đến tăng phosphate máu, giảm tổng hợp $1,25(OH)_2D_3$, giảm

hấp thu canxi và tăng tiết PTH. Sự phối hợp của những rối loạn này làm thúc đẩy hủy xương và giảm khoáng hóa xương. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thiếu Klotho gây giảm nguyên bào xương, giảm hoạt động phosphatase kiềm và làm suy yếu quá trình khoáng hóa xương [92]. Ở nhóm LMCK, nhiều yếu tố khác như thời gian lọc máu, tình trạng viêm mạn tính, sử dụng thuốc gắn phosphate hoặc thiếu vitamin D hoạt hóa có thể ảnh hưởng đồng thời đến nồng độ Klotho và sức khỏe xương, có thể làm che lấp mối liên quan trực tiếp.

Mối quan hệ giữa Klotho và mật độ xương ở bệnh nhân BTM vẫn còn nhiều tranh cãi. Ở nhóm BTM, mối liên hệ dường như yếu hoặc không rõ rệt, trong khi ở LMCK, xu hướng giảm Klotho ở nhóm loãng xương, đặc biệt tại toàn bộ xương đùi, gợi ý vai trò tiềm năng của Klotho trong CKD-MBD. Klotho có thể không phải là yếu tố đơn lẻ mà là thành phần trong mạng lưới điều hòa khoáng chất - xương, bao gồm PTH, FGF23, vitamin D, canxi và phospho. Việc đánh giá Klotho kết hợp với các chỉ dấu khác có thể hữu ích trong theo dõi sức khỏe xương và nguy cơ loãng xương ở bệnh nhân BTM.

Nghiên cứu của chúng tôi có ưu điểm là đánh giá đồng thời nhóm bệnh thận mạn GĐ 3−5 và LMCK, với phân tích mật độ xương tại nhiều vị trí kết hợp hồi quy tuyến tính và logistic để khảo sát mối liên quan với Klotho. Tuy nhiên, cỡ mẫu của từng phân nhóm loãng xương còn hạn chế và chưa phân tích các yếu tố nhiễu như FGF23, vitamin D hoạt hóa, viêm mạn hoặc thời gian lọc máu.

Tóm lại, nghiên cứu chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Klotho huyết thanh và mật độ xương ở bệnh nhân BTM giai đoạn 3–5, trong khi ở nhóm lọc máu chu kỳ ghi nhận xu hướng Klotho thấp hơn ở bệnh nhân loãng xương, đặc biệt tại vị trí toàn bộ xương đùi. Mặc dù chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa, kết quả âm tính này vẫn có giá trị khoa học, gợi ý rằng Klotho có thể không phản ánh trực tiếp thay đổi MĐX tại một thời điểm và khó quan sát mối liên hệ tuyến tính trong thiết kế cắt ngang, nhất là trong bối cảnh CKD–MBD chịu tác động đa yếu tố (PTH, FGF23, vitamin D hoạt hóa và các yếu tố lâm sàng liên quan). Do đó, vai trò của Klotho trong sức khỏe xương ở bệnh nhân BTM cần được tiếp tục làm rõ bằng các nghiên cứu đoàn hệ theo dõi dọc, đa trung tâm, với phân tích đa yếu tố và phương pháp đánh giá chuẩn hóa.

4.3.4. Các yếu tố liên quan độc lập với nồng độ Klotho huyết thanh (phân tích hồi quy)

4.3.4.1. Phân tích hồi quy các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu

Trong phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến ở nhóm bệnh thận mạn, bảy yếu tố ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ Klotho huyết thanh bao gồm tuổi, hemoglobin, ure, creatinin, mức lọc cầu thận và PTH, số lượng rối loạn khoáng xương. Trong đó, hemoglobin có mối liên hệ thuận với nồng độ Klotho huyết thanh (hệ số hồi quy = 20,969; p = 0,001), trong khi các yếu tố còn lại có mối liên hệ nghịch, bao gồm tuổi (hệ số hồi quy = –1,976; p = 0,02), ure (hệ số hồi quy = –8,514; p < 0,001), creatinin (hệ số hồi quy = –0,401; p < 0,001) và PTH (hệ số hồi quy = –0,579; p = 0,04), số lượng rối loạn khoáng xương (hệ số hồi quy = –40,796; p = 0,003). Đáng chú ý, MLCT là yếu tố có ảnh hưởng lớn nhất đến nồng độ Klotho với hệ số hồi quy = 2,084 (p < 0,001) và hệ số xác định R^2 = 0,206. Trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, ba yếu tố MLCT, Hemoglobin và tuổi được đưa vào mô hình, tuy nhiên chỉ có MLCT là yếu tố liên quan độc lập có ý nghĩa thống kê đối với nồng độ Klotho huyết thanh. Phương trình hồi quy đầy đủ như sau:

Nồng độ Klotho (pg/mL) = 2,172 × MLCT (mL/ph/1,73 m²) – 1,357 × Hemoglobin (g/dL) + 0,171 × Tuổi (năm) + 307,517

Mô hình có hệ số xác định R^2 = 0,207 (p < 0,0001), cho thấy MLCT giải thích khoảng 20,7% sự biến thiên của nồng độ Klotho huyết thanh.

Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước. Trong phân tích hồi quy đơn biến trên 112 bệnh nhân BTM giai đoạn 3–5, Liu và cộng sự ghi nhận MLCT có tác động đáng kể đến nồng độ Klotho (r = 0,593; p < 0,001). Ngoài ra, iPTH (r = –0,542; p < 0,001) và tuổi (r = –0,326; p = 0,016) cũng có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê với Klotho. Trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, MLCT tiếp tục là yếu tố liên quan độc lập của Klotho (β = 0,374; p = 0,021). FGF23 có mối tương quan nghịch mạnh với Klotho (β = –0,448; p < 0,001) [101]. Tương tự, Rotondi và cộng sự nghiên cứu trên 68 bệnh nhân BTM và ghi nhận rằng MLCT (hệ số hồi quy = 0,006; p = 0,004) và canxi huyết thanh (hệ số hồi quy = 0,193; p = 0,020) có ảnh hưởng đáng kể đến Klotho trong phân tích hồi quy đơn biến. Trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, MLCT (β = 0,006; p = 0,004) và canxi huyết thanh (β = 0,193; p = 0,020) tiếp tục là các yếu tố dự báo độc lập của Klotho [125]. Tác giả Pavik và cộng sự tiến hành

phân tích hồi quy đơn biến trên 87 bệnh nhân bệnh thận mạn (BTM) và ghi nhận MLCT và $1,25(OH)_2D_3$ có mối tương quan thuận với Klotho ($p < 0,001$). Ngược lại, FGF23, phosphate và PTH có mối tương quan nghịch với Klotho ($p < 0,01$). Trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, MLCT tiếp tục là yếu tố dự báo chính của Klotho. Cụ thể, mỗi 1 mL/phút/1,73 m^2 giảm của MLCT làm giảm nồng độ Klotho trung bình 3,2 pg/mL (KTC 95%: 1,2–5,2; $p = 0,0019$) [119]. Tác giả Shimamura và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 292 bệnh nhân BTM và ghi nhận rằng MLCT có mối tương quan mạnh nhất với Klotho ($r = 0,441$; $p < 0,0001$). Trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, MLCT tiếp tục là yếu tố dự báo độc lập có ý nghĩa thống kê đối với Klotho ($\beta = 0,604$; $p < 0,0001$). Ngược lại, các yếu tố khác như FGF23 và Hb không cho thấy mối liên hệ có ý nghĩa thống kê trong mô hình hồi quy [129].

Các kết quả trên khẳng định vai trò then chốt của MLCT trong điều hòa nồng độ Klotho huyết thanh. Sự giảm Klotho song hành với suy giảm chức năng thận, phản ánh tổn thương ống thận và gợi ý Klotho có tiềm năng trở thành dấu ấn sinh học giúp phát hiện sớm và theo dõi tiến triển bệnh thận mạn. Nghiên cứu của chúng tôi có ưu điểm khi đánh giá đồng thời nhiều yếu tố lâm sàng và sinh hóa, sử dụng cả hồi quy đơn biến và đa biến để xác định yếu tố độc lập tác động đến Klotho. Tuy nhiên, hạn chế chính là chưa phân tích các yếu tố ảnh hưởng khác như FGF23 và vitamin D hoạt hóa, và thiết kế cắt ngang chưa cho phép kết luận về mối quan hệ nhân quả. Nhìn chung, MLCT là yếu tố liên quan mạnh và độc lập của nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân BTM, giải thích hơn 20% biến thiên nồng độ Klotho. Kết quả này khẳng định tiềm năng ứng dụng Klotho như một dấu ấn sinh học quan trọng trong đánh giá chức năng thận và tiên lượng BTM.

4.3.4.2. Phân tích hồi quy các yếu tố liên quan đến nồng độ Klotho ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ

Trong phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến, ba yếu tố có tác động có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đến nồng độ Klotho huyết thanh, bao gồm hemoglobin, thời gian lọc máu và thời gian phát hiện bệnh thận mạn. Trong đó, hemoglobin có mối tương quan thuận với nồng độ Klotho (hệ số hồi quy = 30,377; $p = 0,001$), trong khi thời gian lọc máu (hệ số hồi quy = -0,729; $p = 0,018$) và thời gian phát hiện bệnh thận mạn (hệ số hồi quy = -0,614; $p = 0,038$) có mối tương quan nghịch. Trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, ba yếu tố Hemoglobin, thời gian lọc máu và huyết áp tâm trương được đưa vào mô hình, với hệ số xác định $R^2 = 0,170$, cho thấy giải thích được

17% sự biến thiên của nồng độ Klotho huyết thanh (p[ANOVA] < 0,001). Phương trình hồi quy được thiết lập như sau:

Nồng độ Klotho (pg/mL) = –0,655 × Thời gian lọc máu (tháng) + 26,180 × Hemoglobin (g/dL) – 2,084 × HATTr (mmHg) + 238,123.

Trong đó, hemoglobin (p = 0,005) và thời gian lọc máu (p = 0,033) là hai yếu tố liên quan độc lập có ý nghĩa thống kê, còn huyết áp tâm trương không đáng kể.

Kết quả phân tích hồi quy từ các nghiên cứu quốc tế cho kết quả khác nhau. Tác giả Lisowska và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 67 bệnh nhân LMCK và ghi nhận rằng tuổi có mối liên hệ nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ Klotho (p < 0,05). Tuy nhiên, các yếu tố khác như PTH, IL-12, IL-10 và IL-1 không có ý nghĩa trong mô hình hồi quy đa biến [100]. Tác giả Yokoyama và cộng sự nghiên cứu trên 53 bệnh nhân LMCK và nhận thấy phospho huyết thanh có mối liên hệ thuận đáng kể với Klotho (r = 0,33; p = 0,014). Trong hồi quy tuyến tính đa biến, phospho huyết thanh tiếp tục là yếu tố dự báo độc lập có ý nghĩa thống kê đối với Klotho (R^2 = 0,18; p = 0,020). Trong khi đó, các yếu tố khác như canxi, tuổi, PTH và FGF23 không có ý nghĩa trong mô hình [149].

Nghiên cứu của chúng tôi có ưu điểm khi phân tích đồng thời nhiều yếu tố khoáng xương và cận lâm sàng khác, giúp nhận diện rõ các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ Klotho trong nhóm LMCK. Kết quả cho thấy Klotho chịu tác động chủ yếu bởi tình trạng thiếu máu và gánh nặng lọc máu kéo dài, thay vì MLCT như ở nhóm BTM. Điều này phản ánh sự thay đổi cơ chế điều hòa Klotho khi chức năng thận tự nhiên mất đi, đồng thời gợi ý rằng Klotho có thể phản ánh tình trạng nội môi và mức độ thiếu máu ở bệnh nhân LMCK. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa bao gồm các chỉ số quan trọng khác như FGF23, vitamin D hoạt hóa hay tình trạng viêm mạn tính, và cỡ mẫu trong từng phân nhóm vẫn còn hạn chế. Dù vậy, hemoglobin và thời gian lọc máu được xác định là các yếu tố liên quan độc lập chính của Klotho, giải thích khoảng 17% biến thiên nồng độ Klotho, cho thấy Klotho có thể được sử dụng phối hợp với các chỉ số khác để hỗ trợ theo dõi và quản lý bệnh nhân LMCK.

Tổng hợp kết quả từ hai nhóm cho thấy, trong BTM, MLCT là yếu tố liên quan độc lập mạnh nhất của Klotho, trong khi ở LMCK, hemoglobin và thời gian lọc máu đóng vai trò quan trọng hơn. Sự khác biệt này phản ánh cơ chế điều hòa Klotho thay đổi theo giai đoạn bệnh và phương thức điều trị, đồng thời nhấn mạnh tiềm năng của Klotho như một dấu ấn sinh học trong đánh giá tiến triển và tiên lượng bệnh thận mạn.

4.4. TỔNG HỢP BÀN LUẬN VÀ ĐỊNH HƯỚNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh giảm dần từ nhóm chứng đến nhóm bệnh thận mạn, và thấp nhất ở nhóm lọc máu chu kỳ. Ở nhóm BTM, xu hướng giảm trở nên rõ rệt từ giai đoạn 3, có liên quan chặt chẽ với mức lọc cầu thận. Ở nhóm LMCK, nồng độ Klotho giảm rõ rệt ở bệnh nhân loãng xương khi đo tại toàn bộ xương đùi so với nhóm có mật độ xương bình thường hoặc thiếu xương. Ngoài ra, phân tích ROC cho thấy Klotho có giá trị phân biệt đáng kể đối với một số chỉ số lâm sàng quan trọng. Cụ thể, khả năng phân biệt tình trạng mức lọc cầu thận giảm (< 60 mL/ph/1,73 m²) đạt AUC = 0,832 (KTC 95%: 0,787–0,878), với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 70% ($p < 0,01$), gợi ý rằng Klotho có thể đóng vai trò như một chỉ dấu hỗ trợ sàng lọc sớm bệnh thận mạn tiến triển. Bên cạnh đó, Klotho cũng cho thấy khả năng phân biệt trung bình đối với các rối loạn khoáng xương, bao gồm: hạ canxi máu hiệu chỉnh (AUC = 0,655; $p < 0,05$), tăng phospho máu (AUC = 0,654; $p < 0,01$) và tăng PTH máu (AUC = 0,712; $p < 0,01$). Những kết quả này củng cố thêm tiềm năng ứng dụng của Klotho trong đánh giá nguy cơ CKD–MBD và các biến chứng liên quan.Trong nghiên cứu này, chúng tôi không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa Klotho với canxi máu hiệu chỉnh, phospho và 25(OH)D ở cả hai nhóm BTM và LMCK. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế, trong đó Klotho được chứng minh giảm dần theo tiến triển bệnh thận và liên quan đến rối loạn khoáng xương. Dù vẫn còn một số khác biệt so với các nghiên cứu trước, kết quả của chúng tôi bổ sung dữ liệu mới cho bệnh nhân Việt Nam và khẳng định tính ứng dụng của Klotho như một chỉ số phản ánh tình trạng bệnh thận mạn và sức khỏe xương.

Điểm mạnh của nghiên cứu là cỡ mẫu tương đối lớn, đối tượng được lựa chọn chặt chẽ theo tiêu chuẩn xác định, đồng thời được phân tầng rõ ràng theo các giai đoạn BTM và nhóm LMCK. Sự hiện diện của nhóm chứng giúp tăng độ tin cậy và cho phép so sánh trực tiếp giữa các nhóm nghiên cứu. Việc đánh giá đồng thời nhiều yếu tố khoáng xương và mật độ xương, kết hợp với phân tích theo số lượng rối loạn khoáng xương, giúp làm rõ vai trò của Klotho trong CKD-MBD. Quy trình xét nghiệm Klotho bằng ELISA được chuẩn hóa và đảm bảo độ lặp lại, là một lợi thế về độ tin cậy.

Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn tồn tại một số hạn chế. Trước hết, do thiết kế nghiên cứu cắt ngang, nghiên cứu chỉ phản ánh mối liên quan tại một thời điểm và không cho phép xác định mối quan hệ nhân–quả, cũng như chưa đánh giá được vai trò tiên

lượng của nồng độ Klotho huyết thanh đối với tiến triển bệnh thận mạn và các biến cố lâm sàng theo thời gian. Bên cạnh đó, nghiên cứu chưa đánh giá đồng thời các dấu ấn sinh học khác có liên quan đến sinh lý bệnh CKD–MBD như FGF23, các cytokine viêm hoặc vitamin D hoạt hóa. Đặc biệt, nghiên cứu chưa định lượng FGF23 – một thành phần trung tâm trong trục FGF23–Klotho của CKD-MBD. Do đó, các mô hình phân tích đa biến có thể chưa kiểm soát đầy đủ yếu tố gây nhiễu quan trọng này; các nghiên cứu tiếp theo nên đo đồng thời FGF23 và Klotho để đánh giá toàn diện hơn. Cỡ mẫu của một số phân nhóm, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ có loãng xương, còn hạn chế, làm giảm sức mạnh phân tích thống kê. Ngoài ra, sự khác biệt trong phác đồ điều trị (sử dụng thuốc gắn phosphate, bổ sung vitamin D, canxi…) cũng có thể ảnh hưởng đến nồng độ Klotho huyết thanh và chưa được kiểm soát hoàn toàn trong nghiên cứu.

Các nghiên cứu tiếp theo nên áp dụng thiết kế đoàn hệ để theo dõi sự biến động Klotho và các chỉ số khoáng xương theo thời gian, đặc biệt trong giai đoạn chuyển từ BTM sang LMCK. Việc kết hợp phân tích nhiều dấu ấn sinh học khác như FGF23, sclerostin và các chỉ số viêm có thể giúp xây dựng mô hình tiên lượng toàn diện hơn cho CKD-MBD. Ngoài ra, nên tập trung khảo sát chi tiết hơn mối liên quan giữa Klotho và mật độ xương tại nhiều vị trí khác nhau, đặc biệt ở bệnh nhân lọc máu có nguy cơ loãng xương cao. Các nghiên cứu can thiệp đánh giá tác động của thuốc gắn phosphate, vitamin D hoặc biến đổi nồng độ Klotho theo lọc máu cũng sẽ cung cấp thông tin thực tiễn quan trọng. Cuối cùng, cần xác định ngưỡng cắt đặc thù cho bệnh nhân Việt Nam để nâng cao giá trị ứng dụng trong chẩn đoán và tiên lượng.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan của nó với mức lọc cầu thận, một số yếu tố khoáng xương và mật độ xương trên 300 đối tượng, bao gồm 60 người khỏe mạnh (nhóm chứng) và 240 bệnh nhân bệnh thận mạn (150 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 chưa lọc máu và 90 bệnh nhân lọc máu chu kỳ), điều trị ngoại trú tại phòng khám Nội Thận và nội trú tại khoa Nội Thận – Lọc máu, Bệnh viện Thống Nhất, từ tháng 10 năm 2022 đến tháng 06 năm 2024, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. NỒNG ĐỘ KLOTHO HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN

Nồng độ Klotho huyết thanh giảm rõ rệt ở bệnh nhân bệnh thận mạn và có xu hướng giảm dần theo mức độ tiến triển của bệnh, đặc biệt ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Những kết quả chính bao gồm:

- Nồng độ Klotho huyết thanh giảm dần từ nhóm chứng (552,89 ± 160,49 pg/mL) đến nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 1–5 chưa lọc máu (407,68 ± 156,20 pg/mL) và thấp nhất ở nhóm lọc máu chu kỳ (313,19 ± 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 1, 2, 3, 4 và 5 có giá trị lần lượt là 497,95 ± 151,32; 490,46 ± 183,16; 395,17 ± 116,12; 335,44 ± 98,23; và 319,38 ± 128,97 pg/mL, cho thấy xu hướng giảm dần khi bệnh tiến triển. Sự giảm này có ý nghĩa từ giai đoạn 3 trở đi so với nhóm chứng, cũng như so với giai đoạn 1 và 2.

- Ở bệnh nhân LMCK, nhóm có thời gian lọc máu ≥ 60 tháng có nồng độ Klotho trung bình 258,36 ± 102,17 pg/mL, thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm lọc máu < 60 tháng (337,95 ± 117,09 pg/mL).

2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ KLOTHO HUYẾT THANH VỚI MỨC LỌC CẦU THẬN Ở NHÓM BỆNH THẬN MẠN CHƯA LỌC MÁU, MỘT SỐ YẾU TỐ KHOÁNG XƯƠNG VÀ MẬT ĐỘ XƯƠNG

Nồng độ Klotho huyết thanh có mối liên quan với mức lọc cầu thận ở nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu, một số yếu tố khoáng–xương và mật độ xương, thể hiện qua các kết quả sau:

2.1. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với mức lọc cầu thận ở nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu:

- Nồng độ Klotho huyết thanh có tương quan thuận với mức lọc cầu thận ($r = 0,45$; $p < 0,001$) và hemoglobin ($r = 0,31$; $p < 0,001$); tương quan nghịch với ure ($r = –0,39$; $p < 0,001$) và creatinin ($r = –0,46$; $p < 0,001$).

- Phân tích ROC cho thấy Klotho có khả năng phân biệt khá tốt tình trạng giảm mức lọc cầu thận (< 60 mL/ph/1,73 m^2 hay bệnh thận mạn giai đoạn 3-5D), với AUC = 0,832 (KTC 95%: 0,787–0,878; độ nhạy 80%; độ đặc hiệu 70%; p < 0,01).

- Trong phân tích hồi quy đa biến, mặc dù đã đưa nhiều yếu tố vào mô hình, chỉ có mức lọc cầu thận là yếu tố liên quan độc lập mạnh nhất của nồng độ Klotho huyết thanh, với phương trình:

Nồng độ Klotho (pg/mL) = 2,172 × MLCT (mL/ph/1,73 m²) – 1,357 × Hemoglobin (g/dL) + 0,171 × Tuổi (năm) + 307,517.

Mô hình có ý nghĩa thống kê (p < 0,001), với hệ số xác định R^2 = 0,207, giải thích khoảng 20,7% sự biến thiên nồng độ Klotho huyết thanh.

2.2. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với một số yếu tố khoáng xương, mật độ xương

a. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với một số yếu tố khoáng xương

- Ở nhóm bệnh thận mạn 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).

- Ở nhóm lọc máu chu kỳ, Klotho tương quan nghịch với thời gian lọc máu (r = –0,29; p = 0,005) và thuận với hemoglobin (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 hemoglobin là hai yếu tố ảnh hưởng chính đến nồng độ Klotho huyết thanh ở nhóm LMCK. Phương trình hồi quy đầy đủ:

Nồng độ Klotho (pg/mL) = –0,655 × Thời gian lọc máu (tháng) + 26,180 × Hemoglobin (g/dL) − 2,084 × HATTr (mmHg) + 238,123.

Mô hình có ý nghĩa thống kê (p < 0,001), với hệ số xác định R^2 = 0,170, giải thích khoảng 17% sự biến thiên nồng độ Klotho.

b. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với mật độ xương

Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, nồng độ Klotho huyết thanh giảm có ý nghĩa ở nhóm có loãng xương đo tại vị trí toàn bộ xương đùi (255,99 ± 110,28 pg/mL) so với nhóm thiếu xương hoặc mật độ xương bình thường (315,27 ± 114,24 pg/mL; p < 0,05). Tuy nhiên, chưa ghi nhận tương quan tuyến tính có ý nghĩa giữa Klotho và mật độ xương tại các vị trí khác.

KIẾN NGHỊ

Dựa trên kết quả nghiên cứu về nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan với mức lọc cầu thận, một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị sau:

1. ỨNG DỤNG KLOTHO TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

- Nồng độ Klotho huyết thanh giảm dần theo tiến triển bệnh thận mạn và thời gian lọc máu, đặc biệt giảm rõ từ giai đoạn 3 trở đi. Do đó, xét nghiệm Klotho có thể được cân nhắc sử dụng như một dấu ấn sinh học bổ sung ở các nhóm bệnh nhân chọn lọc, bao gồm: bệnh nhân bệnh thận mạn từ giai đoạn 3 trở lên; bệnh nhân có rối loạn khoáng–xương (PTH tăng, phospho tăng, mật độ xương giảm); bệnh nhân lọc máu chu kỳ, đặc biệt ở nhóm có thời gian lọc máu kéo dài.
- Phân tích ROC cho thấy Klotho có khả năng phân biệt tình trạng giảm mức lọc cầu thận (< 60 ml/ph/1,73 m^2) khá tốt, qua đó gợi ý vai trò tiềm năng trong hỗ trợ đánh giá mức độ suy giảm chức năng thận ở các nhóm nguy cơ cao, trong điều kiện xét nghiệm ELISA hiện có.

2. THEO DÕI VÀ ĐÁNH GIÁ CKD-MBD

- Xét nghiệm Klotho có thể được xem là một dấu ấn sinh học tiềm năng, có thể phối hợp với các chỉ số truyền thống như canxi, phospho, PTH, 25(OH)D và mật độ xương nhằm góp phần đánh giá rối loạn CKD–MBD ở bệnh nhân bệnh thận mạn.
- Mặc dù thiết kế nghiên cứu cắt ngang chưa cho phép kết luận quan hệ nhân–quả, việc kiểm soát các yếu tố thường đi kèm với nồng độ Klotho thấp như tăng phospho máu, tăng PTH và thiếu máu có thể góp phần cải thiện tình trạng CKD–MBD và hạn chế biến chứng xương–mạch máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

3. ĐỊNH HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO

- Cần nghiên cứu đoàn hệ dọc để theo dõi biến đổi nồng độ Klotho theo tiến triển bệnh và đáp ứng điều trị.
- Kết hợp phân tích đồng thời các dấu ấn khác như FGF23, sclerostin hoặc $25(OH)_2D_3$ để xây dựng mô hình tiên lượng toàn diện CKD–MBD và đánh giá ngưỡng Klotho có ý nghĩa lâm sàng cho từng giai đoạn bệnh.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CÓ LIÊN QUAN ĐỀ TÀI ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Minh Quân, Võ Tam. Nghiên cứu nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan đến một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Tạp chí Y Dược Huế – Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế. Số đặc biệt Hội nghị Tiết niệu – Thận học; tháng 8/2024: tr.598-607. ISSN: 3030-4318; eISSN: 3030-4326.
2. Nguyễn Minh Quân, Võ Tam. Nghiên cứu nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan với mức lọc cầu thận, một số chỉ số sinh hóa ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Tạp chí Y Dược Huế – Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế. 2025; Tập 15, Số 1: tr.152-160. ISSN: 3030-4318; eISSN: 3030-4326. DOI: 10.34071/jmp.2025.1.21.
3. Nguyễn Minh Quân, Võ Tam. Đánh giá nguy cơ loãng xương và các yếu tố ảnh hưởng đến mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn tiến triển và đang lọc máu chu kỳ. *Tạp chí Y học Cộng đồng*. 2025;66(Số chuyên đề 19):260-267. ISSN: 2354-0613.doi:10.52163/yhc.v66iCD19.3713.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Hoàng Bùi Bảo (2004), "Nghiên cứu chức năng tuyến cận giáp ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 4 chưa được lọc máu chu kỳ", *Y học thực hành*, số 12, tr. 37–39.
2. Bộ Y Tế (2014), *Quyết định về việc ban hành tài liệu hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành hóa sinh.*, Số: 320/QĐ–BYT: Hà Nội, Ngày 23 tháng 01 năm 2014.
3. Nguyễn Văn Chí, Nguyễn Hữu Dũng, Lê Việt Thắng (2024), "Khảo sát nồng độ Klotho huyết tương ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 544 (3).
4. Nguyễn Thị Dững, Võ Tam (2015), "Loãng xương và các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân lọc máu định kỳ", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y - Dược Huế*, số 24, tr. 50–57.
5. Nguyễn Thanh Minh (2021), "*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 văn Tiến sĩ y học, Đại học Y-Dược, Đại học Huế.
6. Phân Hội THA Việt Nam-Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (VSH/VNHA) (2022), "*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, Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam
7. Nguyễn Hữu Vũ Quang (2020), "*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.
8. Võ Tam (2005), "Nghiên cứu rối loạn chuyển hóa calci, phospho, PTH máu và kết quả điều trị bằng calcitriol ở bệnh nhân suy thận mạn", *Y học Việt Nam*, số 313, tr. 419–424.
9. Võ Văn Thắng, Hoàng Đình Huề (2018), "*Sử dụng phần mềm thống kê SPSS, Giáo trình đào tạo đại học và sau đại học trong ngành y"*, Nhà xuất bản Đại học Huế Việt Nam.
10. Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015), "*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.

TIẾNG ANH

11. Adema A. Y., Vervloet M. G., Blankenstein M. A., et al. (2015), "α-Klotho is unstable in human urine", *Kidney Int*, 88 (6), 1442–1444.
12. Akimoto Tetsu, Yoshizawa Hiromichi, Watanabe Yuko, et al. (2012), "Characteristics of urinary and serum soluble Klotho protein in patients with different degrees of chronic kidney disease", *BMC Nephrology*, 13 (1), 155.
13. Andrukhova O., Slavic S., Smorodchenko A., et al. (2014), "FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure", *EMBO Mol Med*, 6 (6), 744–59.
14. Andrukhova O., Smorodchenko A., Egerbacher M., et al. (2014), "FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel", *Embo j*, 33 (3), 229–46.
15. Andrukhova O., Zeitz U., Goetz R., et al. (2012), "FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway", *Bone*, 51 (3), 621–8.
16. Asai O., Nakatani K., Tanaka T., et al. (2012), "Decreased renal α-Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion", *Kidney Int*, 81 (6), 539–47.
17. Badireddy M, Baradhi KM (2023), "*Chronic Anemia"*, in *StatPearls [Internet]*, StatPearls, Editor, StatPearls Publishing: Treasure Island (FL).
18. Bello A. K., Alrukhaimi M., Ashuntantang G. E., et al. (2017), "Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action", *Kidney Int Suppl (2011)*, 7 (2), 122–129.
19. Buiten M. S., de Bie M. K., Bouma-de Krijger A., et al. (2014), "Soluble Klotho is not independently associated with cardiovascular disease in a population of dialysis patients", *BMC Nephrol*, 15, 197.
20. Canalejo R., Canalejo A., Martinez-Moreno J. M., et al. (2010), "FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands", *J Am Soc Nephrol*, 21 (7), 1125–35.
21. Cha S. K., Ortega B., Kurosu H., et al. (2008), "Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 (28), 9805–10.

22. Charoenngam N., Ponvilawan B., Ungprasert P. (2020), "Lower circulating soluble Klotho level is associated with increased risk of all-cause mortality in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis", *Int Urol Nephrol*, 52 (8), 1543–1550.
23. Chen G., Liu Y., Goetz R., et al. (2018), "α-Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling", *Nature*, 553 (7689), 461–466.
24. Chen T., Mao H., Chen C., et al. (2015), "The Role and Mechanism of α-Klotho in the Calcification of Rat Aortic Vascular Smooth Muscle Cells", *Biomed Res Int*, 2015, 194362.
25. Chen Z., Liu M., Xu X., et al. (2024), "Serum Klotho Modifies the Associations of 25-Hydroxy Vitamin D With All-Cause and Cardiovascular Mortality", *J Clin Endocrinol Metab*, 109 (2), 581–591.
26. Chenarani N., Emamjomeh A., Allahverdi A., et al. (2021), "Bioinformatic tools for DNA methylation and histone modification: A survey", *Genomics*, 113 (3), 1098–1113.
27. Cheng A. Y., Wong L. S. (2022), "Uremic Pruritus: From Diagnosis to Treatment", *Diagnostics (Basel)*, 12 (5).
28. Cheng L., Zhang L., Yang J., et al. (2017), "Activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ inhibits vascular calcification by upregulating Klotho", *Exp Ther Med*, 13 (2), 467–474.
29. Cheung Alfred K., Chang Tara I., Cushman William C., et al. (2021), "KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease", *Kidney International*, 99 (3), S1–S87.
30. Chewcharat Api, Nigwekar Sagar U. (2022), "Association of Serum Klotho and Risks of Fractures and Osteoporosis in Patients With and Without CKD: SA-PO167", *Journal of the American Society of Nephrology*, 33 (11S).
31. Collins A. J., Foley R. N., Herzog C., et al. (2011), "US Renal Data System 2010 Annual Data Report", *Am J Kidney Dis*, 57 (1 Suppl 1), A8, e1–526.
32. Coppolino G., Nicotera R., Cernaro V., et al. (2020), "Iron Infusion and Induced Hypophosphatemia: The Role of Fibroblast Growth Factor-23", *Ther Apher Dial*, 24 (3), 258–264.

33. Dalton G., An S. W., Al-Juboori S. I., et al. (2017), "Soluble klotho binds monosialoganglioside to regulate membrane microdomains and growth factor signaling", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114 (4), 752–757.
34. Desbiens L. C., Sidibé A., Ung R. V., et al. (2022), "FGF23-Klotho Axis and Fractures in Patients Without and With Early CKD: A Case-Cohort Analysis of CARTaGENE", *J Clin Endocrinol Metab*, 107 (6), e2502–e2512.
35. Disthabanchong S. (2012), "Vascular calcification in chronic kidney disease: Pathogenesis and clinical implication", *World J Nephrol*, 1 (2), 43–53.
36. Doi S., Zou Y., Togao O., et al. (2011), "Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice", *J Biol Chem*, 286 (10), 8655–8665.
37. Drew D. A., Katz R., Kritchevsky S., et al. (2017), "Association between Soluble Klotho and Change in Kidney Function: The Health Aging and Body Composition Study", *J Am Soc Nephrol*, 28 (6), 1859–1866.
38. Edmonston D., Fuchs M. A. A., Burke E. J., et al. (2024), "Klotho and Clinical Outcomes in CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study", *Am J Kidney Dis*, 84 (3), 349–360 e1.
39. Espuch-Oliver A., Vázquez-Lorente H., Jurado-Fasoli L., et al. (2022), "References Values of Soluble α-Klotho Serum Levels Using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Healthy Adults Aged 18-85 Years", *J Clin Med*, 11 (9).
40. Etemadi Jalal, Samadifar Maryam, Ghojazadeh Morteza, et al. (2022), "The Effects of Cholecalciferol Supplementation on FGF23 and α-Klotho in Hemodialysis Patients With Hypovitaminosis D: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial", *Journal of Renal Nutrition*, 32 (3), 334–340.
41. Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001), "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)", *JAMA*, 285 (19), 2486–97.

42. Fan Z., Wei X., Zhu X., et al. (2024), "Correlation between soluble klotho and chronic kidney disease-mineral and bone disorder in chronic kidney disease: a meta-analysis", *Sci Rep*, 14 (1), 4477.
43. Fang Y., Ginsberg C., Sugatani T., et al. (2014), "Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification", *Kidney Int*, 85 (1), 142–50.
44. Fliser D., Kollerits B., Neyer U., et al. (2007), "Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study", *J Am Soc Nephrol*, 18 (9), 2600–8.
45. Forster Ryan E., Jurutka Peter W., Hsieh Jui-Cheng, et al. (2011), "Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells", *Biochemical and biophysical research communications*, 414 (3), 557–562.
46. Foundation National Kidney (2003), "K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease", *Am J Kidney Dis*, 42 (4 Suppl 3), S1–201.
47. Franco M. L., Beyerstedt S., Rangel É B. (2021), "Klotho and Mesenchymal Stem Cells: A Review on Cell and Gene Therapy for Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Disease", *Pharmaceutics*, 14 (1).
48. Gagliardini E., Benigni A. (2006), "Role of anti-TGF-beta antibodies in the treatment of renal injury", *Cytokine Growth Factor Rev*, 17 (1-2), 89–96.
49. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020), "Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017", *Lancet*, 395 (10225), 709–733.
50. Ghosh S., Dass J. F. P. (2016), "Study of pathway cross-talk interactions with NF-κB leading to its activation via ubiquitination or phosphorylation: A brief review", *Gene*, 584 (1), 97–109.
51. Hajare A. D., Dagar N., Gaikwad A. B. (2025), "Klotho antiaging protein: molecular mechanisms and therapeutic potential in diseases", *Mol Biomed*, 6 (1), 19.

52. Hashmi M. F., Shaikh H., Rout P. (2025), "*Anemia of Chronic Kidney Disease"*, in *StatPearls [Internet]*, Publishing StatPearls, Editor, StatPearls Publishing: Treasure Island (FL).
53. Hatch Daniel. *Bone Signaling & RANKL*. 2022 [cited 2024 12/3]; 2022/01/22:[Available from: https://www.orthobullets.com/basic-science/9010/bone-signaling-and-rankl.
54. Hebert SA, Ibrahim HN (2022), "Hypertension Management in Patients with Chronic Kidney Disease", *Methodist Debakey Cardiovasc J. 2022 Sep 6;18(4):41-49. doi: 10.14797/mdcvj.1119.* (1947-6108 (Electronic)), 41–49.
55. Heijboer A. C., Blankenstein M. A., Hoenderop J., et al. (2013), "Laboratory aspects of circulating α-Klotho", *Nephrol Dial Transplant*, 28 (9), 2283–7.
56. Hologic Inc, *Horizon Bone Densitometry System User Guide (Apex v5.x)*, 2020, Hologic, Inc.: Marlborough, MA, USA.
57. Houben E., Neradova A., Schurgers L. J., et al. (2016), "The influence of phosphate, calcium and magnesium on matrix Gla-protein and vascular calcification: a systematic review", *G Ital Nefrol*, 33 (6).
58. Hu Lilio, Napoletano Angelodaniele, Provenzano Michele, et al. *Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. 23, DOI: 10.3390/ijms232012223.
59. Hu M. C., Kuro-o M., Moe O. W. (2013), "Renal and extrarenal actions of Klotho", *Semin Nephrol*, 33 (2), 118–29.
60. Hu M. C., Shi M., Moe O. W. (2019), "Role of αKlotho and FGF23 in regulation of type II Na-dependent phosphate co-transporters", *Pflugers Arch*, 471 (1), 99–108.
61. Hu M. C., Shi M., Zhang J., et al. (2016), "Renal Production, Uptake, and Handling of Circulating αKlotho", *J Am Soc Nephrol*, 27 (1), 79–90.
62. Hu M. C., Shi M., Zhang J., et al. (2011), "Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease", *J Am Soc Nephrol*, 22 (1), 124–36.
63. Hu M. C., Shiizaki K., Kuro-o M., et al. (2013), "Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism", *Annu Rev Physiol*, 75, 503–33.

64. Huang T., He Y., Li Y., et al. (2024), "The Relationship Between Serum Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho Protein and Low Bone Mineral Density in Middle-Aged and Elderly Patients with End-Stage Renal Disease", *Horm Metab Res*, 56 (2), 142–149.
65. Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd, *Human soluble α-Klotho Assay Kit – IBL, Instruction for Use code No.27998*, 2018, Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.: Gunma, Japan.
66. Imura A., Tsuji Y., Murata M., et al. (2007), "alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis", *Science*, 316 (5831), 1615–8.
67. Inker L. A., Astor B. C., Fox C. H., et al. (2014), "KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD", *Am J Kidney Dis*, 63 (5), 713–35.
68. International Society for Clinical Densitometry (ISCD), *Official Positions – Adult.*, 2019: Middletown, Connecticut, USA.
69. Isakova T., Wahl P., Vargas G. S., et al. (2011), "Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease", *Kidney Int*, 79 (12), 1370–8.
70. Isakova T., Xie H., Yang W., et al. (2011), "Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease", *JAMA*, 305 (23), 2432–9.
71. Ix J. H., Katz R., Kestenbaum B., et al. (2008), "Association of mild to moderate kidney dysfunction and coronary calcification", *J Am Soc Nephrol*, 19 (3), 579–85.
72. Jacquillet G., Unwin R. J. (2019), "Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi)", *Pflugers Arch*, 471 (1), 83–98.
73. Jebreal Azimzadeh Maryam, Shidfar Farzad, Jazayeri Shima, et al. (2020), "Effect of vitamin D supplementation on klotho protein, antioxidant status and nitric oxide in the elderly: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial", *European Journal of Integrative Medicine*, 35, 101089.

74. Jiang J., Liu Q., Mao Y., et al. (2023), "Klotho reduces the risk of osteoporosis in postmenopausal women: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)", *BMC Endocr Disord*, 23 (1), 151.
75. Jono S., McKee M. D., Murry C. E., et al. (2000), "Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification", *Circ Res*, 87 (7), E10–7.
76. Kalaitzidis R. G., Duni A., Siamopoulos K. C. (2016), "Klotho, the Holy Grail of the kidney: from salt sensitivity to chronic kidney disease", *Int Urol Nephrol*, 48 (10), 1657–66.
77. Kale A., Sankrityayan H., Anders H. J., et al. (2021), "Epigenetic and non-epigenetic regulation of Klotho in kidney disease", *Life Sci*, 264, 118644.
78. Kanbay Mehmet, Copur Sidar, Ozbek Lasin, et al. (2024), "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*, 17 (1), sfad276.
79. Kanis J. A. (2002), "Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk", *Lancet*, 359 (9321), 1929–36.
80. Karakose S., Bal Z., Sezer S. (2024), "The comparison of paricalcitol and calcitriol effects on pulse wave velocity, osteocalcin, and fetuin-A in chronic hemodialysis patients", *Semin Dial*, 37 (2), 131–137.
81. KDIGO 2012 (2012), "Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease", *Kidney International Supplements*, 3(1), , 19–62.
82. KDIGO 2017 (2017), "KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)", *Kidney Int Suppl (2011)*, 7 (1), 1–59.
83. Khan S., Floris M., Pani A., et al. (2016), "Sodium and Volume Disorders in Advanced Chronic Kidney Disease", *Adv Chronic Kidney Dis*, 23 (4), 240–6.
84. Khodeir S. A., Okda H. I., Abdalal H. M. (2019), "Clinical significance of fibroblast growth factor-23 and soluble alpha klotho in different stages of chronic kidney disease", *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 30 (1), 108–118.

85. Kim H. R., Nam B. Y., Kim D. W., et al. (2013), "Circulating α-klotho levels in CKD and relationship to progression", *Am J Kidney Dis*, 61 (6), 899–909.
86. Kimura T., Shiizaki K., Kuro O. M. (2016), "[Role of parathyroid hormone in Klotho-FGF23 system]", *Clin Calcium*, 26 (6), 859–66.
87. Koizumi M., Komaba H., Fukagawa M. (2013), "Parathyroid function in chronic kidney disease: role of FGF23-Klotho axis", *Contrib Nephrol*, 180, 110–23.
88. Kovesdy C. P. (2022), "Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022", *Kidney Int Suppl (2011)*, 12 (1), 7–11.
89. Kraut J. A., Madias N. E. (2016), "Metabolic Acidosis of CKD: An Update", *Am J Kidney Dis*, 67 (2), 307–17.
90. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., et al. (1997), "Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing", *Nature*, 390 (6655), 45–51.
91. Lanske B., Razzaque M. S. (2014), "Molecular interactions of FGF23 and PTH in phosphate regulation", *Kidney Int*, 86 (6), 1072–4.
92. Lavi-Moshayoff V., Wasserman G., Meir T., et al. (2010), "PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop", *Am J Physiol Renal Physiol*, 299 (4), F882–9.
93. Lee H. T., Oh S., Ro D. H., et al. (2020), "The Key Role of DNA Methylation and Histone Acetylation in Epigenetics of Atherosclerosis", *J Lipid Atheroscler*, 9 (3), 419–434.
94. Levey A. S., de Jong P. E., Coresh J., et al. (2011), "The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report", *Kidney Int*, 80 (1), 17–28.
95. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., et al. (2009), "A new equation to estimate glomerular filtration rate", *Ann Intern Med*, 150 (9), 604–12.
96. Li S. S., Sheng M. J., Sun Z. Y., et al. (2023), "Upstream and downstream regulators of Klotho expression in chronic kidney disease", *Metabolism*, 142, 155530.

97. Li Yan, Liu Yong, Wang Kailong, et al. (Klotho is regulated by transcription factor Sp1 in renal tubular epithelial cells".
98. Lin W., Li Y., Chen F., et al. (2017), "Klotho preservation via histone deacetylase inhibition attenuates chronic kidney disease-associated bone injury in mice", *Sci Rep*, 7, 46195.
99. Lin Y., Huang J., Zhou M., et al. (2022), "Association of serum klotho levels with different-staged vascular calcification status in patients with maintenance hemodialysis", *BMC Nephrol*, 23 (1), 374.
100. Lisowska Katarzyna A., Storoniak Hanna, Soroczyńska-Cybula Monika, et al. *Serum Levels of α-Klotho, Inflammation-Related Cytokines, and Mortality in Hemodialysis Patients*. Journal of Clinical Medicine, 2022. 11, DOI: 10.3390/jcm11216518.
101. Liu Q. F., Ye J. M., Yu L. X., et al. (2018), "Plasma s-Klotho is related to kidney function and predicts adverse renal outcomes in patients with advanced chronic kidney disease", *J Investig Med*, 66 (3), 669–675.
102. Lu X., Hu M. C. (2017), "Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease", *Kidney Dis (Basel)*, 3 (1), 15–23.
103. Maekawa Y., Ishikawa K., Yasuda O., et al. (2009), "Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation", *Endocrine*, 35 (3), 341–6.
104. McNerny E. M. B., Nickolas T. L. (2017), "Bone Quality in Chronic Kidney Disease: Definitions and Diagnostics", *Curr Osteoporos Rep*, 15 (3), 207–213.
105. Memmos Evangelos, Sarafidis Pantelis, Pateinakis Panagiotis, et al. (2019), "Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis", *BMC Nephrology*, 20 (1), 217.
106. Miller Paul D (2023), "*Osteoporosis in patients with chronic kidney disease: Diagnosis and evaluation"*, in *UpToDate*, Post T W, Editor, Waltham: MA.
107. Moe S., Drüeke T., Cunningham J., et al. (2006), "Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)", *Kidney Int*, 69 (11), 1945–53.

108. Moe S. M., Chen N. X. (2008), "Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease", *J Am Soc Nephrol*, 19 (2), 213–6.
109. Mora-Fernández C., Sánchez-Niño M. D., Donate-Correa J., et al. (2022), "Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors increase Klotho in patients with diabetic kidney disease: A clinical and experimental study", *Biomed Pharmacother*, 154, 113677.
110. Moreno J. A., Izquierdo M. C., Sanchez-Niño M. D., et al. (2011), "The inflammatory cytokines TWEAK and TNFα reduce renal klotho expression through NFκB", *J Am Soc Nephrol*, 22 (7), 1315–25.
111. Nadin C. (2005), "Sevelamer as a phosphate binder in adult hemodialysis patients: an evidence-based review of its therapeutic value", *Core Evid*, 1 (1), 43–63.
112. Navaneethan S. D., Schold J. D., Arrigain S., et al. (2015), "Cause-Specific Deaths in Non-Dialysis-Dependent CKD", *J Am Soc Nephrol*, 26 (10), 2512–20.
113. Neyra J. A., Hu M. C. (2017), "Potential application of klotho in human chronic kidney disease", *Bone*, 100, 41–49.
114. Neyra J. A., Hu M. C., Moe O. W. (2020), "Klotho in Clinical Nephrology: Diagnostic and Therapeutic Implications", *Clin J Am Soc Nephrol*, 16 (1), 162–176.
115. Neyra J. A., Moe O. W., Pastor J., et al. (2020), "Performance of soluble Klotho assays in clinical samples of kidney disease", *Clin Kidney J*, 13 (2), 235–244.
116. Organization World Health (2000), "The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment", *Health Communications Australia*.
117. Ozeki M., Fujita S., Kizawa S., et al. (2014), "Association of serum levels of FGF23 and α-Klotho with glomerular filtration rate and proteinuria among cardiac patients", *BMC Nephrol*, 15, 147.
118. Pasaoglu Ozge Tugce, Senelmis Ayse, Helvaci Ozant, et al. (2021), "FGF23, alpha-Klotho and vitamin D mediated calcium-phosphate metabolism in haemodialysis patients", *Journal of medical biochemistry*, 40 (2), 160–166.
119. Pavik I., Jaeger P., Ebner L., et al. (2013), "Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study", *Nephrol Dial Transplant*, 28 (2), 352–9.

120. Pedersen L., Pedersen S. M., Brasen C. L., et al. (2013), "Soluble serum Klotho levels in healthy subjects. Comparison of two different immunoassays", *Clin Biochem*, 46 (12), 1079–1083.
121. Pedram Fatehi (2023) (2023), "*Chronic kidney disease (newly identified): Clinical presentation and diagnostic approach in adults"*, in *UpToDate*, Ted. W. Post, Editor, Waltham, MA.
122. Peng P. S., Lu W. (2025), "Association of serum Klotho and fibroblast growth factor-23 levels with vascular calcification severity in patients with chronic kidney disease: an observational cohort study", *Int Urol Nephrol*.
123. Picciotto D., Murugavel A., Ansaldo F., et al. (2019), "The Organ Handling of Soluble Klotho in Humans", *Kidney Blood Press Res*, 44 (4), 715–726.
124. Ribeiro A. L., Mendes F., Carias E., et al. (2020), "FGF23-klotho axis as predictive factors of fractures in type 2 diabetics with early chronic kidney disease", *J Diabetes Complications*, 34 (1), 107476.
125. Rotondi S., Pasquali M., Tartaglione L., et al. (2015), "Soluble α -Klotho Serum Levels in Chronic Kidney Disease", *Int J Endocrinol*, 2015, 872193.
126. Sakan H., Nakatani K., Asai O., et al. (2014), "Reduced renal α-Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism", *PLoS One*, 9 (1), e86301.
127. Savvoulidis P., Kalogeropoulos A. P., Raptis V., et al. (2020), "Calcification of coronary arteries and aortic valve and circulating a-klotho levels in patients with chronic kidney disease", *J Thorac Dis*, 12 (3), 431–437.
128. Seiler S., Wen M., Roth H. J., et al. (2013), "Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease", *Kidney Int*, 83 (1), 121–8.
129. Shimamura Y., Hamada K., Inoue K., et al. (2012), "Serum levels of soluble secreted α-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis", *Clin Exp Nephrol*, 16 (5), 722–9.

130. Spiegel D. M., Brady K. (2012), "Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets", *Kidney Int*, 81 (11), 1116–22.
131. Sugiura H., Yoshida T., Shiohira S., et al. (2012), "Reduced Klotho expression level in kidney aggravates renal interstitial fibrosis", *Am J Physiol Renal Physiol*, 302 (10), F1252–64.
132. Takashi Yuichi, Fukumoto Seiji (2016), "FGF23-Klotho axis in CKD", *Renal Replacement Therapy*, 2 (1), 20.
133. Tan S. J., Smith E. R., Holt S. G., et al. (2017), "Soluble klotho may be a marker of phosphate reabsorption", *Clin Kidney J*, 10 (3), 397–404.
134. Tentori F., Wang M., Bieber B. A., et al. (2015), "Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study", *Clin J Am Soc Nephrol*, 10 (1), 98–109.
135. Toan N. K., Tai N. C., Kim S. A., et al. (2020), "Soluble Klotho regulates bone differentiation by upregulating expression of the transcription factor EGR-1", *FEBS Lett*, 594 (2), 290–300.
136. Typiak M., Kulesza T., Rachubik P., et al. (2021), "Role of Klotho in Hyperglycemia: Its Levels and Effects on Fibroblast Growth Factor Receptors, Glycolysis, and Glomerular Filtration", *Int J Mol Sci*, 22 (15).
137. Urakawa I., Yamazaki Y., Shimada T., et al. (2006), "Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23", *Nature*, 444 (7120), 770–4.
138. Vilaca T., Salam S., Schini M., et al. (2020), "Risks of Hip and Nonvertebral Fractures in Patients With CKD G3a-G5D: A Systematic Review and Meta-analysis", *Am J Kidney Dis*, 76 (4), 521–532.
139. Wang Q., Su W., Shen Z., et al. (2018), "Correlation between Soluble α-Klotho and Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease: A Review and Meta-Analysis", *Biomed Res Int*, 2018, 9481475.
140. Wang X. R., Zhang J. J., Xu X. X., et al. (2019), "Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis", *Ren Fail*, 41 (1), 244–256.

141. Waziri B., Duarte R., Naicker S. (2019), "Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives", *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 12, 263–276.
142. Wei H., Li H., Song X., et al. (2019), "Serum klotho: a potential predictor of cerebrovascular disease in hemodialysis patients", *BMC Nephrol*, 20 (1), 63.
143. Wright J. D., An S. W., Xie J., et al. (2019), "Soluble klotho regulates TRPC6 calcium signaling via lipid rafts, independent of the FGFR-FGF23 pathway", *FASEB J*, 33 (8), 9182–9193.
144. Wright J. D., An S. W., Xie J., et al. (2017), "Modeled structural basis for the recognition of α2-3-sialyllactose by soluble Klotho", *Faseb j*, 31 (8), 3574–3586.
145. Xia J., Cao W. (2021), "Epigenetic modifications of Klotho expression in kidney diseases", *J Mol Med (Berl)*, 99 (5), 581–592.
146. Yamada S., Giachelli C. M. (2017), "Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho", *Bone*, 100, 87–93.
147. Yamazaki Y., Imura A., Urakawa I., et al. (2010), "Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects", *Biochem Biophys Res Commun*, 398 (3), 513–8.
148. Yin S., Zhang Q., Yang J., et al. (2017), "TGFβ-incurred epigenetic aberrations of miRNA and DNA methyltransferase suppress Klotho and potentiate renal fibrosis", *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1864 (7), 1207–1216.
149. Yokoyama K., Imura A., Ohkido I., et al. (2012), "Serum soluble α-klotho in hemodialysis patients", *Clin Nephrol*, 77 (5), 347–51.
150. Young G. H., Wu V. C. (2012), "KLOTHO methylation is linked to uremic toxins and chronic kidney disease", *Kidney Int*, 81 (7), 611–2.
151. Yu L., Kang L., Ren X. Z., et al. (2018), "Circulating α-Klotho Levels in Hemodialysis Patients and Their Relationship to Atherosclerosis", *Kidney Blood Press Res*, 43 (4), 1174–1182.
152. Yu L. X., Li S. S., Sha M. Y., et al. (2022), "The controversy of klotho as a potential biomarker in chronic kidney disease", *Front Pharmacol*, 13, 931746.

153. Zhang H., Li G., Yu X., et al. (2023), "Progression of Vascular Calcification and Clinical Outcomes in Patients Receiving Maintenance Dialysis", *JAMA Netw Open*, 6 (5), e2310909.
154. Zhang Yani, Qi Rui, Luo Xinwei, et al. (2025), "Serum alpha-klotho levels associate with bone mineral density in chronic kidney disease patients from NHANES 2011 to 2016", *Scientific Reports*, 15 (1), 18760.
155. Zhang Z., Zhou X., Deng L., et al. (2022), "The association between serum soluble Klotho and chronic kidney disease among us adults ages 40 to 79 years: Cross-sectional study", *Front Public Health*, 10, 995314.
156. Zheng S., Chen Y., Zheng Y., et al. (2018), "Correlation of serum levels of fibroblast growth factor 23 and Klotho protein levels with bone mineral density in maintenance hemodialysis patients", *Eur J Med Res*, 23 (1), 18.
157. Zou D., Wu W., He Y., et al. (2018), "The role of klotho in chronic kidney disease", *BMC Nephrol*, 19 (1), 285.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

ĐẠI HỌC HUẾ Số phiếu: …….

Trường Đại học Y - Dược

"Nghiên cứu nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan với một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn"

Số nhập viện:…….

Ngày vào viện: ……..

Đối tượng nghiên cứu: Nhóm bệnh

I. Phần hành chính

1. Họ tên: ……...

2. Giới: Nam ☐ Nữ ☐

3. Địa chỉ: ……..

4. Nghề nghiệp:……..

5. Năm sinh: ……

6. Chiều cao:.....cm

7. Cân nặng:…….....kg

II. Lâm sàng

8. Tiền sử:

Tăng huyết áp đang điều trị:	Có ☐	Không ☐	
Đái tháo đường	Có ☐	Không ☐	
Đột quỵ:	Có ☐	Không ☐	
Nhồi máu cơ tim cấp:	Có ☐	Không ☐	
Hút thuốc lá:	Có ☐	Không ☐	
Gia đình có người bệnh thận:	Có ☐	Không ☐	. Tên bệnh (nếu có):

9. Thời gian phát hiện bệnh thận mạn:……/……

10. Nếu bệnh nhân lọc máu chu kì: Thời gian bắt đầu lọc máu: ……../……

11. Huyết áp tâm thu:…… mmHg

12. Huyết áp tâm trương: …….. mmHg

13. Lượng nước tiểu/ngày: …… mL

III. Cận lâm sàng

14. Công thức máu

Hồng cầu: ….. ……M/mL

Hb: …… g/dL

Hct: …….. %

15. Ure: ……. mmol/L

16. Creatinin máu: …… µmol/L

17. MLCT ước tính (CKD EPI 2009):……ml/ph/1,73 m^2 da

18. Ca toàn phần: …… mmol/L

19. Albumin máu: …….. g/L

20. Phospho máu …… mmol/L

21. PTH: …… pg/mL

22. Vitamin D: …… ng/mL

23. Klotho huyết thanh:……. pg/mL

24. Lipid máu:

Cholesterol: ……. mmol/L

Triglycerid: ……. mmol/L

HDL - Cholesterol: ……. mmol/L

LDL - Cholesterol: ……. mmol/L

25. Đo mật độ xương (từ giai đoạn 3A đến giai đoạn 5D):

Cột sống thắt lưng: …… g/cm^2; Tscore: ……..

Cổ xương đùi: …… g/cm^2; Tscore: ……..

Toàn bộ xương đùi: …… g/cm^2; Tscore: ……..

26. Tỷ số albumin/creatinin niệu (ACR):……mg/g;

hoặc tỷ số protein/creatinin niệu (PCR): …….mg/mg

Ngày…. Tháng …. Năm …….

Người thực hiện

Nguyễn Minh Quân

ĐẠI HỌC HUẾ Số phiếu:……

Trường Đại học Y - Dược

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

"Nghiên cứu nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan với một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn"

Số nhập viện:……

Ngày vào viện:…….

Đối tượng nghiên cứu: Nhóm chứng

I. Phần hành chính

1. Họ tên: ……..

2. Giới: Nam ☐ Nữ ☐

3. Địa chỉ: ……..

4. Nghề nghiệp:……..

5. Năm sinh: ……..

6. Chiều cao: …….cm

7. Cân nặng:…….kg

II. Lâm sàng

8. Tiền sử:

Hút thuốc lá:	Có ☐	Không ☐
Gia đình có người bệnh thận:	Có ☐	Không ☐

9. Huyết áp tâm thu: ……..mmHg

10. Huyết áp tâm trương: ……mmHg

11. Lượng nước tiểu/ngày: ……. mL

III. Cận lâm sàng

12. Công thức máu

Hồng cầu: …….. M/mL

Hb: …… g/dL

Hct: …….. %

13. Ure: …… mmol/L

14. Creatinin máu: …… µmol/L

15. MLCT ước tính (CKD EPI 2009):…….ml/ph/1,73 m^2 da

16. Ca toàn phần: …….. mmol/L

17. Albumin máu: ……. g/L

18. Phospho máu…… mmol/L

19. PTH: …… pg/mL

20. Vitamin D: …….. ng/mL
21. Klotho huyết thanh:……. pg/mL
22. Lipid máu:
Cholesterol: …….. mmol/L
Triglycerid:……... mmol/L
HDL - Cholesterol: ……... mmol/L
LDL - Cholesterol:…… mmol/L
23. Tỷ số albumin/creatinin niệu (ACR):……. ..mg/g;
hoặc tỷ số protein/creatinin niệu (PCR):……mg/mg

Ngày…. Tháng …. Năm …….
Người thực hiện

Nguyễn Minh Quân

PHỤ LỤC 2: DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

DANH SÁCH NHÓM CHỨNG VÀ BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Tên đề tài: "Nghiên cứu nồng độ klotho huyết thanh và mối liên quan đến một số rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn".

Nghiên cứu viên: NGUYỄN MINH QUÂN

Thời gian: tháng 10/2022 đến tháng 06/2024.

STT	Họ và tên		Giới tính	Năm sinh	Mã số
DANH SÁCH NHÓM CHỨNG					
1	Bùi Thị	B.	Nữ	1964	23156303
2	Cao Văn	L.	Nam	1958	16094014
3	Đặng Hữu	Th.	Nam	1959	22191360
4	Đặng Thị	Đ.	Nữ	1966	15162961
5	Đào Anh	T.	Nam	1963	21008661
6	Đoàn Văn	H.	Nam	1961	22268289
7	Hoàng Quang	Th.	Nam	1956	13185674
8	Hoàng Thị Ái	Ng.	Nữ	1963	16026597
9	Huỳnh Minh	H.	Nam	1963	22000802
10	Huỳnh Văn	Kh.	Nam	1947	14019504
11	Lã Lâm	Th.	Nam	1953	15005876
12	Lã Thị	T.	Nữ	1990	18043306
13	Lai Thu	H.	Nữ	1989	16016492
14	Lâm Minh	T.	Nam	1960	18054863
15	Lê Thị	H.	Nữ	1958	13065348
16	Lê Thị Phương	Th.	Nữ	1969	15155241
17	Lê Xuân	S.	Nam	1966	23139372
18	Mai Văn	D.	Nam	1967	14146029
19	Ngô Thị	L.	Nữ	1955	19181263
20	Ngô Thị Hồng	Th.	Nữ	1966	17039113
21	Nguyễn	H.	Nam	1966	23157505
22	Nguyễn Công	H.	Nam	1954	13050842
23	Nguyễn Đăng	H.	Nam	1974	23246215
24	Nguyễn Đăng	Th.	Nam	1975	23020674
25	Nguyễn Đức	L.	Nam	1966	23280922
26	Nguyễn Hoàng Triều	V.	Nữ	2001	19010969

27	Nguyễn Hồng	V.	Nữ	1960	16046417
28	Nguyễn Lan	Ph.	Nữ	1956	14194630
29	Nguyễn Nhã	C.	Nam	1966	18034827
30	Nguyễn Quận	C.	Nam	1955	23074431
31	Nguyễn Thị	H.	Nữ	1964	23167735
32	Nguyễn Thị	L.	Nữ	1970	14071793
33	Nguyễn Thị	Qu.	Nữ	1969	18940365
34	Nguyễn Thị	M.	Nữ	1966	23102465
35	Nguyễn Thị	T.	Nữ	1952	22251776
36	Nguyễn Thị	L.	Nữ	1962	15005771
37	Nguyễn Thị	H.	Nữ	1963	14001797
38	Nguyễn Thị Bạch	C.	Nữ	1963	14134561
39	Nguyễn Thị Kim	A.	Nữ	1949	19043380
40	Nguyễn Thị Minh	T.	Nữ	1963	20134692
41	Nguyễn Thu	H.	Nữ	1961	13053953
42	Nguyễn Trọng	H.	Nam	1962	19010345
43	Phạm Công	L.	Nam	1958	17927784
44	Phạm Đình	S.	Nam	1958	23121581
45	Phạm Thị Ngọc	V.	Nữ	1947	13053230
46	Phạm Trọng	Ng.	Nam	1971	22238891
47	Phạm Trường	A.	Nam	1964	20010626
48	Phan Đình	Ph.	Nam	1963	15020461
49	Phan Thị Thúy	K.	Nữ	1969	16147911
50	Trần Hữu	G.	Nam	1970	23168505
51	Trần Quốc	Q.	Nam	1955	18106620
52	Trần Thị	Tr.	Nữ	1966	20232515
53	Trần Thị	Ph.	Nữ	1956	15167829
54	Trần Thị Kim	Ch.	Nữ	1959	15018397
55	Trần Thị Phương	D.	Nữ	1968	16003601
56	Trần Trọng	H.	Nam	1950	20072671
57	Trần Vĩnh	Ph.	Nam	1963	23138636
58	Trịnh Duy	S.	Nam	1948	17940820
59	Võ Quang	H.	Nam	1964	15026435
60	Võ Thị	T.	Nữ	1962	16902358
DANH SÁCH BỆNH NHÂN NHÓM BỆNH THẬN MẠN VÀ LỌC MÁU CHU KỲ					
61	Bùi Văn	H.	Nam	1974	15923300
62	Chu Chí	Th.	Nam	1988	23121426
63	Chung Thị Tuyết	L.	Nữ	1964	23182565
64	Đặng Thị Thu	Ng.	Nữ	1980	15104919

65	Đồng Thanh	Tr.	Nam	1971	18024752
66	Hoàng Văn	L.	Nam	1946	15159662
67	Huỳnh	L.	Nam	2022	23226359
68	Lâm Thị	Qu.	Nữ	1947	18099641
69	Lê Thị	M.	Nữ	1944	13052935
70	Lê Văn	T.	Nam	1956	16904831
71	Nguyễn Ngọc	Đ.	Nam	1959	18085776
72	Nguyễn	Nh.	Nam	1972	23139824
73	Nguyễn Phước	V.	Nam	1998	23166019
74	Nguyễn Thị	Đ.	Nữ	1951	13064940
75	Nguyễn Thị	Ng.	Nữ	1983	22933619
76	Nguyễn Thị	Th.	Nữ	1969	14066815
77	Nguyễn	T.	Nam	1959	19021503
78	Nguyễn Văn	V.	Nam	1968	23181554
79	Nguyễn Xuân	C.	Nam	1969	22229504
80	Nguyễn Xuân	Tr.	Nam	1961	15140812
81	Phạm Trường	H.	Nam	1996	23035377
82	Phạm Văn	H.	Nam	1968	23098937
83	Phan Thanh Tấn	T.	Nam	2006	22099611
84	Phan Thị Bích	Th.	Nữ	1979	18091155
85	Phan Thị Kim	Th.	Nữ	1998	23214301
86	Trần Thị Bích	Th.	Nữ	1962	23120687
87	Trần Trọng	T.	Nam	1972	24007324
88	Trần Trung	Ng.	Nam	1989	23278398
89	Trần Văn	M.	Nam	1982	23924295
90	Vũ Ngọc	T.	Nam	1969	16001729
91	Bùi Xuân	B.	Nam	1966	15137379
92	Hoàng Đình	Đ.	Nam	1946	23019220
93	Hoàng Đức	H.	Nam	1947	21065069
94	Huỳnh Thị Thu	H.	Nữ	1973	18928728
95	Huỳnh Thị Thúy	Ng.	Nữ	1949	13053483
96	Lê Nhật	C.	Nam	1989	23173679
97	Lê Thị	L.	Nữ	1968	14007164
98	Nguyễn Duy	Ph.	Nam	1969	23947294
99	Nguyễn Hải	Đ.	Nam	1977	23092761
100	Nguyễn Thị	A.	Nữ	1951	23106321
101	Nguyễn Thị Bích	L.	Nữ	1963	23918253
102	Nguyễn Thị	Th.	Nữ	1987	20143627
103	Nguyễn Thị	V.	Nữ	1949	23909049

104	Nguyễn Thị	V.	Nữ	1943	15137080
105	Nguyễn Thị Xuân	H.	Nữ	1965	16004077
106	Nguyễn Văn	Ch.	Nam	1961	15057429
107	Nguyễn Văn	Th.	Nam	1967	13061854
108	Nguyễn Xuân	Đ.	Nam	1954	13191017
109	Phạm Lê	Ng.	Nam	1954	23221579
110	Phạm Thị	H.	Nữ	1969	18052877
111	Phan Thu	H.	Nữ	1975	23947578
112	Phùng Văn	M.	Nam	1938	13047580
113	Tạ Quốc	C.	Nam	1975	14004741
114	Tôn Nữ Thị	L.	Nữ	1936	13052024
115	Trần Thị	T.	Nữ	1936	16143187
116	Trần Thị Tuấn	S.	Nữ	1955	21065632
117	Trần Văn	V.	Nam	1942	16158055
118	Võ Bá	L.	Nam	1962	15034353
119	Võ Chí	C.	Nam	1989	23152885
120	Võ Văn	T.	Nam	1957	20017618
121	Bùi Công	K.	Nam	1954	18142005
122	Cao Thị Ngọc	H.	Nữ	1956	13053849
123	Đặng Quang	D.	Nam	1955	14018817
124	Đinh	H.	Nam	1947	18109823
125	Đoàn	Đ.	Nam	1960	16050252
126	Đoàn Kim	Kh.	Nam	1958	13088061
127	Dương Hồng	T.	Nam	1947	13049545
128	Hoàng Phồn	Qu.	Nam	1961	19906740
129	Hoàng Thị	Kh.	Nữ	1957	23113878
130	Lê Ngọc	S.	Nam	1957	21009766
131	Lê Tấn	L.	Nam	1971	23168367
132	Lê Thanh	T.	Nam	1956	19057776
133	Lê Trí	Th.	Nam	1952	17044230
134	Lương	Đ.	Nữ	1939	14078663
135	Lưu Văn	L.	Nam	1943	20032500
136	Nguyễn Anh	V.	Nam	1946	13049572
137	Nguyễn Đình	L.	Nam	1940	16022880
138	Nguyễn Hiếu	D.	Nam	1952	16134841
139	Nguyễn Ngọc	C.	Nam	1957	24146789
140	Nguyễn Thị Bạch	M.	Nữ	1949	23017887
141	Nguyễn Thị	Tr.	Nữ	1944	13052920
142	Nguyễn Văn	Đ.	Nam	1958	18104590

143	Nguyễn Văn	L.	Nam	1954	13061295
144	Nguyễn Viết	H.	Nam	1954	19915695
145	Phùng Thị Minh	T.	Nữ	1961	14071670
146	Trần Hán	Nh.	Nam	1957	14056777
147	Trần Minh	D.	Nam	1950	18054018
148	Trần Văn	H.	Nam	1949	20094315
149	Trần Văn	T.	Nam	1961	18133807
150	Vũ Văn	L.	Nam	1951	20021799
151	Đặng	L.	Nam	1949	13076056
152	Đinh Thị Thanh	Th.	Nữ	1943	17009162
153	Dương Ngọc	A.	Nam	1943	13191135
154	Dương Thị	Y.	Nữ	1937	22039156
155	Hồ Minh	L.	Nam	1962	14042372
156	Hồ Thị	Ch.	Nữ	1937	17044170
157	Hồ Thị Thu	H.	Nữ	1979	18126102
158	Lê Hồng	Ph.	Nam	1942	13118443
159	Lê Văn	L.	Nam	1935	13046676
160	Nguyễn Thị	D.	Nữ	1940	14071094
161	Nguyễn Thị Kim	C.	Nữ	1937	13103088
162	Nguyễn Thị Kim	Kh.	Nữ	1953	18067552
163	Nguyễn Thị	M.	Nữ	1943	13074838
164	Nguyễn Thị Thúy	L.	Nữ	1953	22216549
165	Nguyễn Thị	V.	Nữ	1944	22238196
166	Nguyễn Văn	A.	Nam	1953	22096912
167	Nguyễn Văn	Th.	Nam	1962	14098922
168	Nguyễn Văn	Tr.	Nam	1936	13047178
169	Phạm Huy	Kh.	Nam	1950	13050260
170	Phạm Văn	D.	Nam	1956	21003347
171	Tạ Đức	M.	Nam	1940	13048204
172	Thái Thị Thanh	T.	Nữ	1972	20059297
173	Trần Thanh	L.	Nam	1948	13073549
174	Trần Văn	L.	Nam	1943	13164929
175	Trịnh Đình	Ng.	Nam	1940	13108724
176	Trịnh Tất	H.	Nam	1962	13054306
177	Trương Kim	L.	Nam	1947	22181865
178	Võ Anh	D.	Nam	1975	17097687
179	Võ Thị Kim	K.	Nữ	1947	13053229
180	Vũ Viết	C.	Nam	1957	19037281
181	Bùi Thị Kim	B.	Nữ	1942	13086184

182	Hồ Thị Đông	Ph.	Nữ	1961	19156308
193	Hồ Văn Y	Y.	Nam	1957	20182488
184	Lâm Văn	Qu.	Nam	1963	19919247
185	Lê Nhật	L.	Nam	1992	23088283
186	Lê Thanh	T.	Nữ	1967	22049703
187	Lê Thị	Đ.	Nữ	1947	18021661
188	Lương Minh	Th.	Nam	1969	15093695
189	Nguyễn Đăng	Qu.	Nam	1983	16127220
190	Nguyễn	D.	Nam	1946	15148309
191	Nguyễn	H.	Nam	1943	13095574
192	Nguyễn Thị Hồng	H.	Nữ	1962	13074191
193	Nguyễn Thị Kim	Ng.	Nữ	1980	23918099
194	Nguyễn Thị	V.	Nữ	1949	18950000
195	Phạm Bá	H.	Nam	1975	22134651
196	Phạm Thị	Qu.	Nữ	1955	23228079
197	Phạm Thị	U.	Nữ	1959	16023816
198	Phan Tấn	Ph.	Nam	1952	13079051
199	Tăng	C.	Nam	1945	23162658
200	Trần Hoàng	C.	Nam	1947	13089958
201	Trần Minh	H.	Nam	1966	23164881
202	Trần Quang	M.	Nam	1953	13093198
203	Trần Thanh	V.	Nam	1957	14099662
204	Trần Thị	H.	Nữ	1948	23031560
205	Trịnh Duy	D.	Nam	1983	23231776
206	Trương Thị Bạch	H.	Nữ	1964	23222779
207	Trương Thị	L.	Nữ	1941	20935403
208	Vĩnh	T.	Nam	1958	21920060
209	Võ Thanh	H.	Nam	1954	14032033
210	Vũ Thị	R.	Nữ	1946	20147988
211	Bùi Thị	L.	Nữ	1940	13052491
212	Bùi Thị	Ph.	Nữ	1955	18082585
213	Cao	Đ.	Nam	1939	16056165
214	Đặng Bảo	Ch.	Nữ	1980	18941519
215	Đặng Thị	L.	Nữ	1954	13054917
216	Đặng Thị Như	Qu.	Nữ	2001	21196766
217	Đào Thanh	Ph.	Nam	1978	21084900
218	Đào Văn	D.	Nam	1962	21048308
219	Đinh Thị	Đ.	Nữ	1958	15048688
220	Đinh Văn	S.	Nam	1967	21935201

221	Đỗ Hồng	S.	Nam	1953	14059667
222	Đỗ Thị	L.	Nữ	1950	13719836
223	Đoàn Thị Hoài	Th.	Nữ	1983	21227541
224	Đồng Thị	H.	Nữ	1949	21940135
225	Đồng Thị	L.	Nữ	1940	15136991
226	Dương Xuân	Ch.	Nam	1952	21048308
227	Hồ Thiện	T.	Nam	1957	18018077
228	Hồ Xuân	Tr.	Nam	1956	13061369
229	Hoàng Thị Kim	Ph.	Nữ	1973	17067376
230	Huỳnh Thanh	T.	Nam	1985	15128179
231	Huỳnh Văn	Qu.	Nam	1952	19012215
232	Lê Hùng	C.	Nam	1961	16913231
233	Lê Minh	Th.	Nam	1943	18104950
234	Lê Thị	L.	Nữ	1937	15135482
235	Lê Thị Minh	A.	Nữ	1942	13052685
236	Lê Thị Ngọc	T.	Nữ	1941	13052727
237	Lê Thị	T.	Nữ	1943	13052783
238	Lê Văn	M.	Nam	1966	18026783
239	Lý Lệ	Qu.	Nữ	1959	15148266
240	Lê Trọng	Ph.	Nam	1981	13054670
241	Mai Xuân	L.	Nam	1962	19091782
242	Ngô Đình	M.	Nam	1953	19942382
243	Ngô Thành	M.	Nam	1965	16019298
244	Ngô Thị Bạch	T.	Nữ	1960	13059460
245	Ngô Việt	H.	Nam	1951	18005682
246	Nguyễn Cao	Th.	Nam	1958	18135082
247	Nguyễn Công	H.	Nam	1947	13049790
248	Nguyễn Đình	D.	Nam	1962	14034568
249	Nguyễn Hoàng	Ph.	Nam	1965	19016301
250	Nguyễn Huỳnh Nhã	Th.	Nữ	2001	16003157
251	Nguyễn Kim	A.	Nữ	1962	15135455
252	Nguyễn Mạnh	C.	Nam	1962	19919709
253	Nguyễn Minh	H.	Nam	1962	16086726
254	Nguyễn Ngọc	Ng.	Nam	1954	15018915
255	Nguyễn Thanh	C.	Nam	1977	13054584
256	Nguyễn Thành	Đ.	Nam	1985	17096528
257	Nguyễn Thanh	V.	Nữ	1960	14160866
258	Nguyễn Thị	B.	Nữ	1953	16030883
259	Nguyễn Thị	B.	Nữ	1946	18932773

260	Nguyễn Thị	C.	Nữ	1973	21181214
261	Nguyễn Thị	Ch.	Nữ	1937	21107629
262	Nguyễn Thị Kiều	Tr.	Nữ	1986	15908379
263	Nguyễn Thị Kim	H.	Nữ	1953	18005325
264	Nguyễn Thị Minh	H.	Nữ	1947	22034961
265	Nguyễn Thị Như	Th.	Nữ	1983	22074530
266	Nguyễn Thị	Ph.	Nữ	1951	21920234
267	Nguyễn Thị Thanh	Th.	Nữ	1977	13055307
268	Nguyễn Thị Thu	L.	Nữ	1958	22934076
269	Nguyễn Trường Bảo	H.	Nữ	1975	16936335
270	Nguyễn Văn	D.	Nam	1958	15902117
271	Nguyễn Văn	K.	Nam	1958	22947264
272	Nguyễn Văn	M.	Nam	1958	14088399
273	Nguyễn Văn	S.	Nam	1973	18016914
274	Nguyễn Văn	Th.	Nam	1980	21166922
275	Nhữ Sỹ	H.	Nam	1943	13048905
276	Ong Thị Tuyết	H.	Nữ	1953	13082954
277	Phạm	N.	Nam	1956	19912700
278	Phạm Ngọc	T.	Nam	1954	22121458
279	Phạm Quốc	D.	Nam	1954	14050199
280	Phạm Thị	N.	Nữ	1946	13064562
281	Phan Hoàng	Th.	Nam	1963	19028081
282	Phan Thị Minh	T.	Nữ	1976	13058682
283	Sử Thị Thu	H.	Nữ	1956	18941865
284	Trần Đức	Th.	Nam	1960	15147224
285	Trần	H.	Nam	1956	18947093
286	Trần Quốc	Kh.	Nam	1963	21931079
287	Trần Quý	T.	Nam	1941	13098083
288	Trần Thị	S.	Nữ	1950	13064844
289	Trần Thị	T.	Nữ	1987	16164608
290	Trịnh Văn	Tr.	Nam	1959	17089350
291	Võ Cẩm	A.	Nữ	1972	21905424
292	Võ Khánh	L.	Nam	1966	15944853
293	Võ Thị	H.	Nữ	1945	13718834
294	Võ Thị	N.	Nữ	1950	18951315
295	Võ Thị Thu	H.	Nữ	1973	13065837
296	Võ Văn	T.	Nam	1941	15911878
297	Vũ Cộng	H.	Nam	1954	13054125
298	Vũ Đỗ Thu	Th.	Nữ	1999	22017728

299	Vũ Sinh	H.	Nam	1941	13060703
300	Vương Thị Ngọc	B.	Nam	1940	22904160

Xác nhận của Bệnh viện Thống Nhất

BỘ Y TẾ BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

BSCKI. NGÔ HOÀNG VIỄN

TP Hồ Chí Minh, ngày 10 tháng 08 năm 2025

Người lập bảng

Nguyễn Minh Quân