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

Ngành: NỘI KHOA
Mã số: 9 72 01 07

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2026

Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:
GS.TS.BS. VÕ TAM

Phản biện 1:
Phản biện 2:
Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại Học Huế họp tại Hội trường bảo vệ luận án - Đại Học Huế, số 03 Lê Lợi, TP Huế Vào hồi….. giờ….. ngày...… tháng ...… năm 2026

Có thể tìm hiểu luận án tại:
- Thư viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế
- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn tính (BTM) là vấn đề sức khỏe toàn cầu với tỷ lệ mắc và tử vong gia tăng nhanh chóng. Năm 2017, ước tính có 843,6 triệu người mắc BTM; ở nhóm ≥ 20 tuổi, tỷ lệ là 10,4% ở nam và 11,8% ở nữ. BTM phổ biến ở người cao tuổi do mức lọc cầu thận (MLCT) giảm theo tuổi, đồng thời liên quan chặt chẽ đến đái tháo đường, tăng huyết áp và yếu tố chủng tộc. Theo Tổ chức Gánh nặng Bệnh tật Toàn cầu, tử vong do BTM tăng 41,5% từ năm 1990 đến 2017; bệnh xếp thứ 12 về nguyên nhân giảm tuổi thọ năm 2017 và dự báo đứng thứ 5 vào năm 2040.

BTM gây nhiều biến chứng, trong đó rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất do bệnh thận mạn (CKD-MBD: Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder) là biến chứng quan trọng, làm tăng nguy cơ gãy xương và tử vong do tim mạch. Phát hiện sớm BTM và CKD-MBD có ý nghĩa lớn trong kiểm soát bệnh và giảm gánh nặng y tế.

Protein Klotho gần đây được chú ý như một dấu ấn sinh học tiềm năng liên quan đến chức năng nội tiết của thận. Klotho do tế bào ống thận tiết ra, đóng vai trò đồng thụ thể với FGF23 trong điều hòa phospho và vitamin D. Nhiều nghiên cứu cho thấy Klotho giảm sớm trong bệnh thận mạn và liên quan đến CKD-MBD, nhưng kết quả của một số tác giả không chứng minh được điều đó với mỗi công bố có các khoảng trống nghiên cứu khác nhau, dẫn đến còn tranh luận về vai trò của dấu ấn này.

Tại Việt Nam, nghiên cứu về CKD-MBD chủ yếu tập trung vào canxi, phospho, PTH và vitamin D, trong khi dữ liệu về Klotho và mật độ xương còn thiếu. Vì vậy, chúng tôi thực hiện 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**" với mục tiêu:

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

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.

2. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

Đây là nghiên cứu đầu tiên trong nước khảo sát nồng độ Klotho huyết thanh và mối liên quan với mức lọc cầu thận, rối loạn khoáng xương và mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

Ý nghĩa khoa học: Nghiên cứu bổ sung dữ liệu về biến đổi nồng độ Klotho huyết thanh theo các giai đoạn bệnh thận mạn và mối liên quan với mức lọc cầu thận, rối loạn khoáng xương và mật độ xương, góp phần làm rõ đặc điểm sinh học của CKD–MBD. Kết quả đồng thời mở ra hướng nghiên cứu về giá trị tiên lượng của Klotho trong bệnh thận mạn và xây dựng cơ sở dữ liệu trong nước về dấu ấn sinh học mới này.

Ý nghĩa thực tiễn: Kết quả nghiên cứu giúp nhận diện sớm tình trạng tiến triển bệnh thận mạn thông qua giảm Klotho huyết thanh, hỗ trợ đánh giá nguy cơ CKD–MBD và gợi ý ứng dụng phối hợp Klotho với các chỉ số khoáng xương khác trong quản lý bệnh nhân. Kết quả còn giúp định hướng các giải pháp theo dõi và can thiệp sớm nhằm hạn chế biến chứng xương – tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

3. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 136 trang: Đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 38 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 29 trang, kết quả nghiên cứu 29 trang, bàn luận 34 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 42 bảng, 10 hình, 1 sơ đồ, 15 biểu đồ, 157 tài liệu tham khảo, trong đó có 10 tài liệu tiếng Việt và 147 tài liệu tiếng Anh.

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

Theo KDIGO 2012, BTM được xác định khi có tổn thương cấu trúc hoặc thay đổi chức năng thận kéo dài ≥ 3 tháng, gây ảnh hưởng

sức khỏe. Thay đổi chức năng thận được chẩn đoán khi mức lọc cầu thận ≤ 60 mL/phút/1,73m². Tổn thương cấu trúc có thể phát hiện qua sinh thiết thận hoặc gián tiếp qua tỷ số albumin niệu hoặc protein niệu, cặn lắng nước tiểu, hình ảnh học, rối loạn nước - điện giải, bất thường ống thận hay tiền sử ghép thận. Bệnh thận mạn được chẩn đoán khi có ít nhất một trong hai tiêu chí trên, kể cả khi mức lọc cầu thận > 60 mL/phút/1,73m².

1.1.1.2. Biến chứng của bệnh thận mạn

Bệnh thận mạn thường gây nhiều biến chứng nặng nề, đặc biệt khi mức lọc cầu thận giảm. Tăng huyết áp là biến chứng phổ biến, vừa thúc đẩy tiến triển bệnh vừa làm tăng nguy cơ tim mạch. Bệnh tim mạch là nguyên nhân tử vong chính, bao gồm xơ vữa động mạch, phì đại thất trái và vôi hóa mạch máu. Thiếu máu do giảm sản xuất erythropoietin, giữ muối nước gây phù và tăng huyết áp, toan chuyển hóa và rối loạn điện giải đều có thể gây nguy hiểm. Hội chứng tăng ure huyết với các triệu chứng ngứa, mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ làm giảm chất lượng sống. Ngoài ra, rối loạn nội tiết và viêm mạn tính cũng góp phần làm nặng thêm biến chứng toàn thân. Đặc biệt, CKD-MBD gây loãng xương, gãy xương và góp phần làm tăng nguy cơ tử vong. Việc phát hiện sớm và kiểm soát biến chứng này có ý nghĩa quan trọng trong điều trị toàn diện BTM.

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

Năm 2005, KDIGO đề cập đến CKD-MBD 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.

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

CKD-MBD là rối loạn khởi phát sớm nhưng biểu hiện rõ khi mức lọc cầu thận (MLCT) < 45–50 mL/phút/1,73 m², với đặc trưng là

cường cận giáp thứ phát, tăng phosphate máu, hạ canxi và rối loạn vitamin D. Theo giả thuyết nephron nguyên vẹn, nephron còn lại tăng hoạt động bù trừ dẫn đến mất cân bằng nội môi phosphate-canxi. Dù phosphate máu được duy trì bình thường nhờ tăng FGF23 và PTH, song khi MLCT < 30–40 mL/phút/1,73 m², cơ chế này suy yếu, gây tăng phosphate máu, giảm calcitriol và cường cận giáp tiến triển.

FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23 - yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23), bài tiết chủ yếu từ xương, phối hợp với đồng thụ thể Klotho tại thận để tăng thải phosphate và làm giảm tổng hợp $1,25(OH)_2D_3$. Thiếu hụt Klotho làm giảm hiệu lực của FGF23, dẫn đến mất kiểm soát phosphate máu. Sự giảm calcitriol kéo theo giảm hoạt hóa CaSR (Calcium-Sensing Receptor – thụ thể cảm nhận canxi) và VDR (Vitamin D Receptor – thụ thể vitamin D, càng thúc đẩy tăng tiết PTH. Mặt khác, PTH làm tăng tái hấp thu canxi và thải phosphate ở thận, song về lâu dài gây tiêu xương, tăng canxi-phosphate huyết, thúc đẩy vôi hóa mạch máu. Sự tương tác phức tạp giữa FGF23-PTH-calcitriol-Klotho tạo nên một trục bệnh lý CKD-MBD mang tính hệ thống và tiến triển, đòi hỏi can thiệp sớm và toàn diện.

1.2. CHỨC NĂNG CỦA KLOTHO TRONG BỆNH THẬN MẠN VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA KHOÁNG XƯƠNG

1.2.1. Chức năng của Klotho trong bệnh thận mạn

1.2.1.1. Tổng quan về Klotho:

Klotho chủ yếu được biểu hiện ở thận dưới dạng protein xuyên màng, đóng vai trò là đồng thụ thể, giúp FGF23 gắn và hoạt hóa thụ thể FGF (FGFR) để phát huy tác dụng sinh học. Miền ngoại bào của Klotho (gồm Kl1 và Kl2) bị protease ADAM-10, ADAM-17 cắt, giải phóng vào tuần hoàn dưới dạng protein hòa tan hoặc các mảnh Kl1, Kl2. Klotho hòa tan được tìm thấy trong máu, dịch não tủy và nước tiểu.

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

Có 3 phương pháp định lượng nồng độ Klotho huyết thanh: 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). ELISA sử dụng phổ biến trong lâm sàng nhờ kỹ thuật đơn giản, thời gian thực hiện nhanh và chi phí tương đối thấp

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

Đồng thụ thể của FGF23: FGF23 gắn với phức hợp FGFR-Klotho màng ở ống lượn gần, làm giảm biểu hiện kênh NaPi-2a, gây tăng bài tiết phosphate; đồng thời ức chế men 1α-hydroxylase, làm giảm tổng hợp $1,25(OH)_2D_3$. Ở ống lượn xa, phức hợp này điều hòa kênh TRPV5 (Transient Receptor Potential Vanilloid 5) giúp tái hấp thu canxi và tăng tái hấp thu natri qua kênh NCC (Na^+–Cl^- Cotransporter).

Klotho hòa tan được giải phóng vào tuần hoàn và phản ánh gián tiếp hoạt động của Klotho màng. Dạng hòa tan này có thể điều hòa kênh TRPV5 một cách độc lập với FGF23, giúp ổn định kênh trên màng tế bào và tăng tái hấp thu canxi tại ống lượn xa. Klotho hòa tan được ghi nhận có tác dụng bảo vệ như chống oxy hóa, chống xơ hóa, bảo vệ nội mô mạch máu, điều hòa kênh ion và ức chế tín hiệu IGF-1, góp phần làm chậm quá trình lão hóa, duy trì chức năng thận.

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN CHỦ ĐỀ

1.3.1. Các nghiên cứu ngoài nước

Nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu

Tác giả Pavik (2013) ghi nhận Klotho giảm từ 1078,6 ± 1810,2 pg/mL ở nhóm chứng xuống 460,2 ± 222,8 pg/mL ở giai đoạn 5. Tác giả Rotondi (2015) ghi nhận nồng độ Klotho ở BTM có giá trị 519 ± 183 pg/mL, thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng, bắt đầu giảm từ BTM giai đoạn 2.

Klotho tương quan thuận với MLCT và một số chỉ số khoáng xương như canxi, phospho, PTH, FGF23, (Tác giả Rotondi, 2015; Khodeir, 2019). Ngược lại, Ozeki (2014) không thấy tương quan với canxi, phosphate, và Edmonston (2024) cũng cho rằng Klotho không liên quan tử vong hay tiến triển BTM, trong khi FGF23 là yếu tố dự báo độc lập. Các dữ liệu về mối liên hệ giữa Klotho và mật độ xương còn hạn chế và chưa thống nhất.

Nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ (LMCK)

Nồng độ Klotho ở nhóm LMCK thấp hơn nhóm chứng trong nhiều nghiên cứu. Ling Yu (2018) ghi nhận Klotho là 379,93 ± 143,66 pg/mL, không tương quan với canxi, PTH, tương quan nghịch yếu với phospho. Wei (2019) ghi nhận Klotho là 119,10 ± 47,29 pg/mL, không có tương quan với canxi, phospho, PTH . Tác giả Pasaoglu (2021) ghi nhận Klotho không có tương quan với các yếu tố trên và vitamin D.

1.3.2. Các nghiên cứu trong nước

Các nghiên cứu trong nước cho thấy rối loạn CKD–MBD thường gặp ở bệnh nhân BTM và LMCK. Tác giả Nguyễn Hữu Vũ Quang, Võ Tam (2020) ghi nhận FGF23 tăng ở BTM tiến triển và LMCK, trong khi Nguyễn Thanh Minh (2021) báo cáo chỉ 4,91% bệnh nhân LMCK đạt ≥ 3 tiêu chuẩn KDIGO. Nguyễn Văn Chí (2024) cũng ghi nhận Klotho huyết tương ở bệnh nhân LMCK thấp hơn nhóm chứng nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu*:* từ 10/2022 đến 06/2024, chọn mẫu tại phòng khám Nội Thận (khoa Khám bệnh) và khoa Nội Thận - Lọc Máu, các xét nghiệm được thực hiện tại khoa Huyết học, Hóa sinh, đo mật độ xương tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Thống Nhất.

2.1.2. Nhóm bệnh

Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh: Bệnh nhân BTM giai đoạn 1–5 chưa lọc máu và bệnh nhân lọc máu chu kỳ điều trị tại phòng khám Nội Thận (khoa Khám bệnh) và tại khoa Nội Thận – Lọc máu, Bệnh viện Thống Nhất; từ 18 tuổi trở lên và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có bệnh lý nặng hoặc có ảnh hưởng đến Klotho như tổn thương thận cấp, Lupus, ung thư, nhiễm trùng nặng, rối loạn nội tiết, viêm gan, xơ gan, BTM giai đoạn 5

chưa lọc máu có MLCT < 7 mL/ph/1,73 m^2, thai kỳ hoặc cho con bú. Các trường hợp dùng thuốc tác động Klotho hoặc mật độ xương (corticosteroid kéo dài, bisphosphonate, denosumab, vitamin D liều cao), phẫu thuật xương, thay khớp trong 6 tháng hoặc chống chỉ định đo mật độ xương.

2.1.3. Nhóm chứng*:* người khỏe mạnh khám sức khỏe định kỳ tại phòng khám Nội Thận (khoa Khám bệnh), Bệnh viện Thống Nhất, có kết quả khám lâm sàng và xét nghiệm cơ bản (công thức máu; đường huyết; chức năng thận; men gan; ion đồ gồm natri, kali, clo, canxi; nước tiểu 10 thông số; điện tâm đồ; X-quang phổi; siêu âm bụng) trong giới hạn bình thường, không có tiêu chuẩn loại trừ, đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu*:* mô tả cắt ngang có phân tích.

2.2.2. Tính cỡ mẫu:

Cỡ mẫu tối thiểu mỗi nhóm được tính dựa trên so sánh trung bình nồng độ Klotho giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

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

Theo Rotondi, nồng độ Klotho trung bình ở bệnh nhân BTM là 519 ± 183 pg/mL, thấp hơn nhóm chứng 845 ± 330 pg/mL. Với α = 0,05 và Power = 95% (β = 0,05), hằng số C = 13,0. Từ đó, cỡ mẫu ước tính khoảng hai mươi bảy đối tượng cho mỗi nhóm. Nghiên cứu này chọn 300 đối tượng gồm 60 người khỏe mạnh (nhóm chứng), 150 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1-5 chưa lọc máu (nhóm Bệnh thận mạn) và 90 bệnh nhân lọc máu chu kỳ (nhóm LMCK).

Chọn mẫu theo phương pháp không xác suất, có chủ đích.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu: máy DxH 900 (Beckman Coulter) dùng cho tổng phân tích tế bào máu, máy AU5800, DxI 800 (Beckman Coulter) và Cobas 8000 (Roche) cho các xét nghiệm sinh hóa, máy ELISA tự động Immunomat 4 khay (Đức) để định lượng Klotho huyết thanh, máy đo mật độ xương DXA Hologic Di.

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

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

Các biến số lâm sàng gồm: chiều cao, cân nặng, BMI, huyết áp, lượng nước tiểu 24 giờ, tiền căn: đái tháo đường, tăng huyết áp, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, hút thuốc lá, gia đình có người mắc bệnh thận, thời gian mắc BTM, thời gian lọc máu.

Các biến số cận lâm sàng gồm: định lượng ure, creatinin, các chỉ số khoáng xương (canxi, phospho, PTH, 25(OH)D), lipid máu (cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C), albumin, công thức máu, tỷ số albumin niệu/creatinin niệu. Các xét nghiệm được thực hiện theo quy trình, đạt chuẩn ISO 15189:2012 tại khoa Huyết học, Hóa Sinh của bệnh viện.

2.2.4.6. Đo mật độ xương và cách đánh giá: Mật độ xương đo bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA), sử dụng máy Hologic Discovery Wi, đo tại cột sống thắt lưng và xương đùi, đánh giá loãng xương qua T-score. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, loãng xương được chẩn đoán khi T-score ≤ -2,5 SD; thiếu xương khi T-score từ -1,0 đến -2,5 SD. Nghiên cứu này chỉ đo mật độ xương ở bệnh nhân từ BTM giai đoạn 3–5D vì ở giai đoạn sớm (1–2) chủ yếu có rối loạn sinh hóa nhẹ, chưa gây thay đổi cấu trúc xương phát hiện được bằng DXA.

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

Dùng phương pháp hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme (ELISA) trên máy Immunomat (Đức) với bộ kit Human soluble α-Klotho Assay Kit (do hãng IBL, Nhật Bản sản xuất), độ nhạy 6,15 pg/mL, độ lặp lại nội kiểm < 3,5% và độ lặp lại giữa các lô < 11,4%.

Máu tĩnh mạch được lấy vào ống không chứa chất chống đông, để đông tụ 30 phút, đem quay ly tâm lạnh 3.000 vòng/phút ở nhiệt độ 4°C trong 15 phút, sau đó tách huyết thanh và bảo quản ở -40°C. Mẫu chỉ rã đông một lần, phân tích đồng thời để giảm sai số kỹ thuật. Nồng độ Klotho huyết thanh được xác định bằng nội suy từ đường cong chuẩn (93,75–6.000 pg/mL).

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu: phân tích bằng SPSS 22.0.

Biến định tính trình bày số lượng và %, biến định lượng bằng trung bình ± SD hoặc trung vị, $p < 0,05$ là có ý nghĩa.

So sánh tỷ lệ dùng χ^2, Fisher; so sánh trung bình dùng t-test, ANOVA (phân phối chuẩn) hoặc Mann-Whitney, Kruskal-Wallis (phân phối không chuẩn).

Hệ số tương quan Pearson/Spearman và hồi quy (tuyến tính hoặc logistic) đơn biến–đa biến được sử dụng để phân tích các yếu tố liên quan; ROC đánh giá giá trị chẩn đoán thông qua AUC.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế (số H2022/502) và Bệnh viện Thống Nhất (số 61/2022/BVTN-HĐYĐ).

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

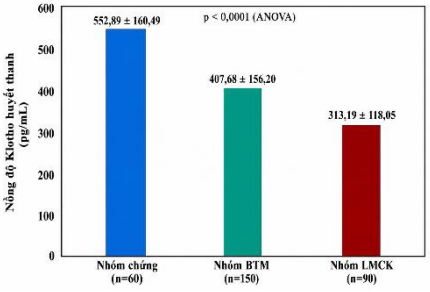
2.4. SƠ ĐỒ THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

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 của các đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Nồng độ Klotho huyết thanh giảm dần theo thứ tự nhóm chứng, nhóm bệnh thận mạn và nhóm lọc máu chu kỳ.

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
	TB ± 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	$p^{a\&b} > 0,05$; $p^{a\&c} > 0,05$; $p^{a\&d} < 0,0001$; $p^{a\&e} < 0,0001$; $p^{a\&f} < 0,0001$; $p^{c\&d} < 0,05$					

Nhận xét: Nồng độ Klotho huyết thanh giảm dần theo tiến triển của bệnh thận mạn, bắt đầu giảm có ý nghĩa từ BTM giai đoạn 3.

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

- Ở nhóm LMCK, nồng độ Klotho huyết thanh trung bình ở bệnh nhân lọc máu < 5 năm là 337,95 ± 117,09 pg/mL, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm ≥ 5 năm (258,36 ± 102,17 pg/mL, p < 0,05)(Biểu đồ 3.4)

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

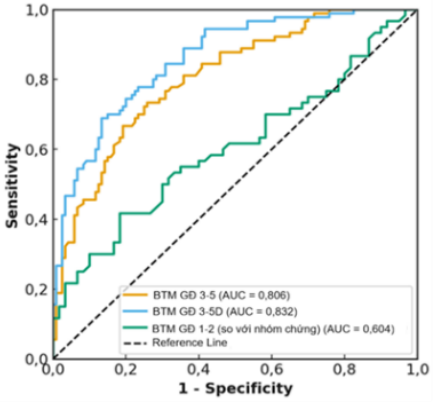
3.3.1.1. Tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh và chỉ số chức năng thận

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).

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 Klotho trong phân biệt giảm MLCT

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

Mô hình	AUC	p	KTC 95%	Điểmcắt (pg/mL)	Chỉ số Youden	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Nhóm chứng với BTM 1-2	0,604	< 0,05	0,502–0,706	424,2	0,217	0,81	0,40
BTM GĐ ≤ 2 với BTM GĐ 3-5	0,806	< 0,01	0,747–0,864	390,8	0,475	0,81	0,67
BTM GĐ ≤ 2 với BTM GĐ 3–5D	0,832	< 0,01	0,787–0,878	397,1	0,500	0,80	0,70

Nhận xét: AUC của nồng độ Klotho huyết thanh tăng dần qua các mô hình, cao nhất ở mô hình BTM ≤ GĐ 2 với BTM GĐ 3–5D, cho thấy Klotho có khả năng phân biệt tốt khi BTM ở giai đoạn 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 (pg/mL)	p
Canxi_hc (mmol/L)	Giảm (< 2,10)	36	15%	326,49 ± 133,19	> 0,05
	Bình thường (2,10 - 2,54)	186	77,5%	379,31 ± 149,09	
	Tăng (> 2,54)	18	7,5%	390,79 ± 180,48	
Phospho máu (mmol/L)	Bình thường (≤ 1,78)	190	79,2%	389,38 ± 152,50	< 0,001
	Tăng (> 1,78)	50	20,8%	307,15 ± 120,76	
Ca × P ($mmol^2/L^2$)	Bình thường (< 4,4)	205	85,4%	382,71 ± 153,39	< 0,05
	Tăng (≥ 4,4)	35	14,6%	310,94 ± 111,64	

Nhận xét: Klotho không khác biệt giữa các nhóm canxi máu hiệu chỉnh, nhưng giảm đáng kể ở nhóm tăng phospho và nhóm tăng tích số canxi x phospho.

Ở nhóm BTM, Klotho cao hơn ở nhóm PTH <150 pg/mL so với PTH ≥150 pg/mL (431,66 ± 156,68 so với 311,74 ± 112,79 pg/mL), khác biệt có ý nghĩa (p < 0,001). Ngược lại, ở nhóm LMCK, Klotho không khác biệt giữa hai nhóm PTH <150 pg/mL và PTH ≥150 pg/mL (343,35 ± 141,08 so với 308,55 ± 14,46 pg/mL, p > 0,05) (Bảng 3.17)

Ở nhóm bệnh, nồng độ Klotho huyết thanh ở nhóm 25(OH)D < 30 ng/mL là 379,09 ± 153,20 pg/mL, và ở nhóm ≥ 30 ng/mL là 363,30 ± 145,97 pg/mL; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05) (Biểu đồ 3.8)

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

Yếu tố / Nhóm		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

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 3.22. 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

Vị trí đo	Nhóm bệnh nhân	n	%	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*:* Nồng độ Klotho trung bình không khác biệt giữa các nhóm tại CSTL, CXĐ và toàn thân (p > 0,05); riêng tại TBXĐ có khác biệt có ý nghĩa (p < 0,05), thấp nhất ở nhóm loãng xương.

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

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 GĐ 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 (Bảng 3.25).

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

- Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến ở nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu cho thấy 7 yếu tố liên quan có ý nghĩa với Klotho (p < 0,05), trong đó MLCT có tương quan cao nhất (R^2 = 0,206), tiếp

theo là creatinin, ure, PTH, hemoglobin, số rối loạn khoáng xương và thấp nhất là tuổi ($R^2 = 0,037$) (Bảng 3.26).

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	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: MLCT, hemoglobin và tuổi giải thích 20,7% biến thiên Klotho ($R^2 = 0,207$; $p < 0,0001$). Phân tích hồi quy đa biến cho thấy MLCT là yếu tố có ảnh hưởng mạnh nhất đến Klotho (Beta = 0,487).

Phương trình hồi quy: **Nồng độ Klotho (pg/mL) = 2,172 × MLCT (mL/ph/1,73 m^2) – 1,357 × Hemoglobin (g/dL) + 0,171 × Tuổi (năm) + 307,517.**

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

- Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến ở nhóm LMCK cho thấy có 3 yếu tố liên quan có ý nghĩa với Klotho ($p < 0,05$), trong đó Hemoglobin có tương quan cao nhất ($R^2 = 0,115$), tiếp theo là thời gian lọc máu ($R^2 = 0,062$) và thời gian phát hiện bệnh thận mạn ($R^2 = 0,048$) (Bảng 3.28).

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	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 $R = 0,413$ và $R^2 = 0,170$, ba yếu tố thời gian lọc máu, hemoglobin và huyết áp tâm trương giải thích 17% biến thiên

nồng độ Klotho. Tuy nhiên, chỉ Hemoglobin (β = 0,292; p = 0,005) và thời gian lọc máu (β = –0,224; p = 0,033) có ý nghĩa thực sự. Phương trình hồi quy: **Nồng độ Klotho (pg/mL) = –0,655 × Thời gian lọc máu (tháng) + 26,180 × Hemoglobin (g/dL) − 2,084 × HATTr (mmHg) + 238,123.**

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

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

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

Nồng độ Klotho huyết thanh giảm dần theo thứ tự nhóm chứng đến nhóm BTM và thấp nhất ở nhóm LMCK (p < 0,05), phù hợp với xu hướng ghi nhận trong nhiều nghiên cứu tại Nhật Bản, Đức, Thụy Sĩ, Ý và Trung Quốc. Tuy nhiên, giá trị tuyệt đối giữa các nghiên cứu còn khác biệt có thể do khác biệt về phương pháp đo, bộ kít xét nghiệm và đặc điểm dân số. Các yếu tố như viêm, stress oxy hóa, độc tố urê, hệ renin-angiotensin và ảnh hưởng của điều trị (vitamin D, thuốc gắn phosphate) có thể ảnh hưởng đến nồng độ Klotho, nhấn mạnh sự cần thiết của chuẩn hóa quy trình xét nghiệm và kiểm soát các yếu tố đi kèm.

Ở nhóm LMCK, Klotho giảm rõ so với nhóm chứng, tương tự các nghiên cứu của Yokoyama, Ling Yu, Wei, Pasaoglu và Yan Lin. Ngoài ảnh hưởng của thời gian lọc máu, Klotho thấp còn liên quan đến các biến chứng tim mạch và rối loạn chuyển hóa khoáng chất. Tuy nhiên, nhiều yếu tố khác như phương thức lọc máu, viêm mạn tính, bệnh lý kèm theo và điều trị có thể làm biến động nồng độ Klotho. Do đó, cần thêm các nghiên cứu chuẩn hóa để làm rõ giá trị tiên lượng và vai trò trong đánh giá diễn tiến bệnh của Klotho ở bệnh nhân lọc máu.

4.2.3. Nồng độ Klotho huyết thanh theo giai đoạn của BTM

Nghiên cứu cho thấy Klotho huyết thanh giảm dần theo tiến triển BTM, bắt đầu có ý nghĩa từ giai đoạn 3 (p < 0,05) và rõ hơn ở giai đoạn 4-5 (p < 0,001), gợi ý vai trò phản ánh mức độ bệnh thận mạn.

Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của Shimamura, Pavik, Liu, Rotondi, khi một số tác giả ghi nhận Klotho giảm từ giai đoạn 2 và xem như dấu ấn sinh học sớm. Tuy nhiên, giá trị tuyệt đối giữa các nghiên cứu còn khác biệt có thể do khác nhau về phương pháp đo, bộ kit và dân số nghiên cứu. Ngoài ra, tổn thương ống thận, viêm và yếu tố điều trị cũng ảnh hưởng đến nồng độ Klotho. Một vài nghiên cứu như Seiler không ghi nhận sự khác biệt rõ theo các giai đoạn BTM. Tóm lại, Klotho có tiềm năng là chỉ dấu phản ánh tiến triển BTM, nhưng cần thêm nghiên cứu để làm rõ vai trò chẩn đoán sớm.

4.2.4. Nồng độ Klotho huyết thanh theo thời gian lọc máu (< 5 năm và ≥ 5 năm)

Nồng độ Klotho giảm đáng kể ở bệnh nhân lọc máu ≥ 60 tháng (5 năm) so với < 60 tháng ($p < 0,05$) và có mối tương quan nghịch với thời gian lọc máu ($r = –0,29$; $p = 0,005$), cho thấy thời gian lọc máu kéo dài có thể góp phần làm giảm Klotho. Khác với nghiên cứu của Memmos không ghi nhận mối liên quan này, sự khác biệt có thể do đặc điểm dân số và phương pháp đo. Klotho còn chịu ảnh hưởng bởi tổn thương ống thận, chức năng thận tồn dư, viêm mạn và stress oxy hóa. Nhìn chung, kết quả của chúng tôi gợi ý thời gian lọc máu là yếu tố có liên quan đến giảm Klotho và mức Klotho thấp có thể giúp đánh giá gánh nặng bệnh tật ở bệnh nhân LMCK lâu năm.

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

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Klotho huyết thanh giảm dần theo tiến triển bệnh thận mạn và có mối tương quan thuận mức độ vừa với MLCT ($r = 0,45$; $p < 0,001$). Klotho bắt đầu giảm có ý nghĩa từ giai đoạn 3, giảm sâu hơn ở giai đoạn 4-5 ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế: Liu và cộng sự ($r = 0,593$; $p < 0,001$) trên bệnh nhân BTM giai đoạn 3-5; Pavik và cộng sự ($r^2 = 0,41$; $p < 0,0001$) trên bệnh nhân giai đoạn 1-5; Shimamura và cộng sự ($r = 0,441$; $p < 0,0001$). Ngược lại, nghiên cứu của Seiler (p

= 0,098) không ghi nhận mối liên hệ rõ rệt. Phân tích gộp của Wang và cộng sự (2018) trên 1.457 bệnh nhân từ 9 nghiên cứu báo cáo hệ số tương quan tổng hợp giữa Klotho và MLCT là 0,35 ($p < 0,05$), không bị ảnh hưởng bởi tuổi, khu vực hay mức MLCT. Mối liên quan này phản ánh tổn thương ống thận - nơi tổng hợp chính Klotho - cùng với ảnh hưởng của viêm, xơ hóa và độc tố urê máu. Do đó, Klotho có thể đóng vai trò như dấu ấn sinh học phản ánh suy giảm chức năng thận, đặc biệt từ giai đoạn 3 trở đi.

Phân tích ROC cũng cho thấy điều tương tự khi Klotho có khả năng phân biệt rõ các giai đoạn suy giảm chức năng thận. Ở nhóm BTM GĐ 3–5D (so với BTM GĐ ≤ 2), AUC đạt 0,832 (KTC 95%: 0,787–0,878; $p < 0,01$) với điểm cắt 397,1 pg/mL, độ nhạy 80,0% và độ đặc hiệu 70,0% (Youden = 0,500), gợi ý giá trị chẩn đoán tiềm năng của Klotho trong nhận diện suy thận tiến triển.

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

Nghiên cứu phân tích mối liên quan giữa Klotho và các yếu tố khoáng xương, kết quả cho thấy:

Canxi máu hiệu chỉnh: Nồng độ Klotho có xu hướng giảm nhẹ ở nhóm hạ canxi máu, tuy nhiên sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê và không ghi nhận tương quan tuyến tính giữa Klotho và canxi ở cả hai nhóm bệnh thận mạn và LMCK. Phân tích ROC cho thấy Klotho phân biệt tình trạng hạ canxi máu ở mức trung bình (AUC = 0,655; $p < 0,05$). Mặc dù Klotho có vai trò điều hòa kênh TRPV5 và trục FGF23–vitamin D, các nghiên cứu trước đây vẫn cho kết quả chưa đồng nhất, có thể do khác biệt về quần thể nghiên cứu, giai đoạn bệnh, tình trạng viêm mạn, rối loạn nội tiết và các yếu tố điều trị (như bổ sung canxi hoặc thuốc gắn phosphate). Ở bệnh nhân LMCK, biến động canxi liên quan đến lọc máu và điều trị đi kèm có thể làm giảm khả năng phát hiện mối liên quan này. Dù vậy, dữ liệu vẫn gợi ý Klotho có thể tham gia vào cơ chế điều hòa canxi trong CKD–MBD.

Phospho máu: Nồng độ Klotho giảm có ý nghĩa ở nhóm tăng phospho máu ($p < 0,001$), tuy nhiên không ghi nhận tương quan

tuyến tính trong nhóm bệnh thận mạn ($r = -0,13$; $p = 0,12$) và nhóm LMCK ($r = -0,09$; $p = 0,40$). Phân tích ROC cho thấy Klotho có khả năng phân biệt tình trạng tăng phospho máu với AUC = 0,654 ($p < 0,01$), thấp hơn so với PTH (AUC = 0,839; $p < 0,001$). Các phân tích gộp trước đây cũng ghi nhận mối tương quan nghịch mức độ yếu giữa Klotho và phospho, đặc biệt ở nhóm bệnh thận mạn, phù hợp với vai trò sinh lý của Klotho trong tăng thải phosphate qua thận. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể liên quan đến mức độ suy thận, tình trạng viêm mạn tính và các liệu pháp điều trị. Ở bệnh nhân LMCK, dao động phospho chịu ảnh hưởng bởi quá trình lọc máu và sử dụng thuốc gắn phosphate có thể làm thay đổi mối liên quan quan sát được giữa Klotho và phospho.

PTH máu: Nghiên cứu ghi nhận mối tương quan nghịch giữa Klotho và PTH ở nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu ($r = -0,37$; $p < 0,001$), trong khi không có ý nghĩa ở nhóm LMCK. Kết quả này góp phần củng cố vai trò điều hòa ngược giữa Klotho và PTH thông qua trục Klotho–FGF23. Sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu cho thấy mối liên quan Klotho–PTH có thể chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, trong đó cơ chế bệnh sinh CKD–MBD đóng vai trò trung tâm. Ngoài ra, phân tích ROC cho thấy Klotho phân biệt tình trạng tăng PTH (≥150 pg/mL) ở bệnh nhân BTM với AUC = 0,712 ($p < 0,01$), gợi ý Klotho có thể có giá trị hỗ trợ trong đánh giá rối loạn cận giáp ở bệnh thận mạn giai đoạn tiến triển.

25(OH)D: Nghiên cứu không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa Klotho và nồng độ 25(OH)D huyết thanh ($p > 0,05$). Mặc dù một số nghiên cứu can thiệp cho thấy vitamin D hoạt hóa có thể làm tăng biểu hiện Klotho, các dữ liệu quan sát hiện nay vẫn chưa đủ để khẳng định mối liên quan nhất quán giữa Klotho và vitamin D dạng dự trữ.

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

Ở nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu, Klotho không liên quan đáng kể đến mật độ xương tại tất cả các vị trí đo ($p > 0,05$). Ở nhóm LMCK, Klotho giảm ở bệnh nhân loãng xương đo tại toàn bộ xương

đùi (p = 0,030), nhưng phân tích hồi quy không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê. Kết quả này có thể do khác biệt chuyển hóa giữa xương vỏ và xương bè trong CKD–MBD. Ngoài ra, MĐX cột sống đo bằng DXA ở bệnh nhân lọc máu dễ bị nhiễu bởi thoái hóa hoặc vôi hóa gây tăng giả tạo, và cỡ mẫu phân nhóm loãng xương còn nhỏ, do đó cần xác nhận thêm bằng các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

Một số nghiên cứu, như của Chewcharat (2022), không ghi nhận mối liên hệ giữa Klotho và loãng xương, trong khi các nghiên cứu khác (Zhang, Jiang, Zheng) lại cho thấy Klotho thấp có thể liên quan đến giảm mật độ xương hoặc tăng nguy cơ loãng xương tại một số vị trí nhất định và trên các đối tượng cụ thể. Nhìn chung, kết quả vẫn chưa thống nhất và cần thêm bằng chứng để làm rõ mối liên quan này. 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, đặc biệt trong thiết kế cắt ngang và bối cảnh CKD–MBD đa yếu tố (PTH, FGF23, vitamin D hoạt hóa và các yếu tố lâm sàng liên quan).

Tóm lại, Klotho không liên quan rõ với MĐX ở BTM, nhưng xu hướng giảm ở bệnh nhân LMCK có loãng xương gợi ý vai trò tiềm năng của Klotho trong CKD-MBD. Cần thêm các nghiên cứu đoàn hệ theo dõi dọc, đa trung tâm và phân tích đa biến để xác định giá trị của Klotho trong đánh giá sức khỏe xương.

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

Hồi quy tuyến tính cho thấy MLCT là yếu tố liên quan độc lập mạnh nhất của Klotho ở nhóm BTM (R^2 của mô hình là 0,207), trong khi hemoglobin và thời gian lọc máu là yếu tố chính ở nhóm LMCK (R^2 của mô hình là 0,170). Các nghiên cứu quốc tế cũng ghi nhận MLCT, Hb, phospho, hoặc tuổi có thể là yếu tố liên quan đến Klotho, nhưng chưa nhất quán. Kết quả trên phản ánh cơ chế điều hòa Klotho khác nhau theo giai đoạn bệnh. Klotho có tiềm năng trở thành dấu ấn sinh học đánh giá tiến triển BTM và tình trạng nội môi ở BN LMCK.

Tóm lại, nghiên cứu ghi nhận nồng độ Klotho huyết thanh giảm dần từ nhóm chứng đến nhóm bệnh thận mạn và thấp nhất ở nhóm lọc máu chu kỳ. Klotho tương quan thuận rõ rệt với mức lọc cầu thận và phân tích ROC cho thấy giá trị phân biệt tốt đối với bệnh thận mạn tiến triển (giai đoạn 3A–5D). Ở nhóm lọc máu chu kỳ, nồng độ Klotho giảm có ý nghĩa ở bệnh nhân loãng xương tại vùng xương đùi. Trong nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu, Klotho có tương quan nghịch với PTH; tuy nhiên, không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa Klotho với canxi, phospho và 25(OH)D ở cả hai nhóm bệnh thận mạn và lọc máu chu kỳ. Với cỡ mẫu phù hợp, phân tầng bệnh thận mạn rõ ràng, có nhóm chứng đối chiếu và quy trình xét nghiệm được chuẩn hóa, kết quả của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu quốc tế và góp phần bổ sung dữ liệu cho bệnh nhân Việt Nam. Qua đó, Klotho cho thấy tiềm năng trở thành dấu ấn sinh học phản ánh suy giảm chức năng thận và rối loạn CKD–MBD; tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu quy mô lớn và theo dõi dọc để khẳng định giá trị ứng dụng trên lâm sàng.

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:

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

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 m^2) – 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 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 Klotho huyết thanh.

b. Mối liên quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với mật độ xương

Ở bệnh nhân LMCK, 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, 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

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.