

## 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

Nguyễn Minh Quân<sup>1</sup>, Võ Tam<sup>2\*</sup>

(1) Nghiên cứu sinh Bộ Môn Nội, Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Bộ Môn Nội, Đại học Y - Dược, Đại học Huế

### Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Klotho là protein có nhiều chức năng sinh học ở nhiều cơ quan, đặc biệt là thận. Tại ống lượn gần, Klotho là đồng thụ thể của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (FGF23), tham gia điều hòa phosphate và vitamin D. Ở ống lượn xa, Klotho thúc đẩy tái hấp thu canxi và natri. Klotho huyết thanh có nguồn gốc từ thận, nồng độ Klotho giảm khi chức năng thận suy giảm. Nghiên cứu cho thấy Klotho giảm dần theo mức lọc cầu thận ở bệnh thận mạn (BTM), nhưng sự khác biệt giữa các giai đoạn BTM còn tranh cãi. Hiện tại, Việt Nam chưa có công bố về nồng độ Klotho huyết thanh ở BTM. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định nồng độ Klotho huyết thanh ở BTM và mối liên quan với mức lọc cầu thận và một số chỉ số sinh hóa. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang, có đối chứng, gồm 153 bệnh nhân BTM và 60 người khỏe mạnh. Nồng độ Klotho đo bằng phương pháp miễn dịch hấp thụ liên kết với enzyme (ELISA), Nồng độ ure, creatinin, hemoglobin, albumin, canxi, phospho, PTH và 25-hydroxy vitamin D được đo bằng máy phân tích tự động. **Kết quả:** Nồng độ Klotho huyết thanh ở nhóm BTM có giá trị trung vị là 386,43 pg/ml, khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng với nồng độ Klotho huyết thanh trung bình là 549,28 ± 175,31 pg/ml (P<0,05). Nồng độ Klotho huyết thanh trung bình ở BTM giai đoạn 1; giai đoạn 2; giai đoạn 3; giai đoạn 4 và giai đoạn 5 có giá trị lần lượt là 497,95 ± 151,32; 490,46 ± 183,16; 388,23 ± 120,53; 333,21 ± 97,37 và 317,97 ± 127,04 pg/ml. Nồng độ Klotho huyết thanh bắt đầu giảm từ BTM giai đoạn 3 so với nhóm chứng (P<0,001). Klotho huyết thanh có tương quan nghịch mức độ vừa với ure (r=-0,393, P<0,001), với creatinin (r=-0,463, P<0,001), với PTH máu (r=-0,383, P<0,001), tương quan thuận mức độ vừa với mức lọc cầu thận (r=0,451, P<0,001), với Hemoglobin (r=0,312, P<0,001), tiến hành phân tích hồi quy đa biến ghi nhận mức lọc cầu thận là yếu tố duy nhất có mối liên hệ mạnh và có ý nghĩa thống kê với nồng độ Klotho huyết thanh (hệ số β 1,916; P<0,001). **Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy Klotho huyết thanh giảm ở BTM, đáng kể từ giai đoạn 3, và có liên quan đến mức lọc cầu thận. Cần thêm nghiên cứu để xác định vai trò của Klotho trong chẩn đoán sớm BTM.

**Từ khóa:** Klotho, mức lọc cầu thận, bệnh thận mạn.

## Serum Klotho levels and their association with glomerular filtration rate and some biochemical markers in patients with chronic kidney disease

Nguyen Minh Quan<sup>1</sup>, Vo Tam<sup>2\*</sup>

(1) PhD student at Department of Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Department of Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

### Abstract

**Background:** Klotho is a protein with multiple biological functions in various organs, particularly the kidneys. In the proximal tubule, Klotho acts as a co-receptor for fibroblast growth factor 23 (FGF23), regulating phosphate and vitamin D metabolism. In the distal tubule, Klotho enhances calcium and sodium reabsorption. Serum Klotho originates from the kidneys, and its levels decrease with declining renal function. Studies indicate that serum Klotho levels progressively decrease with lower glomerular filtration rate (GFR) in chronic kidney disease (CKD), but differences across CKD stages remain controversial. Currently, there are no published data on serum Klotho levels in CKD patients in Vietnam. **Objectives:** To determine serum Klotho levels in CKD and investigate their relationship with GFR and selected biochemical parameters. **Materials and method:** A cross-sectional, case-control study was conducted with 153 CKD patients and 60 healthy controls. Serum Klotho levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Levels of blood urea, creatinine, hemoglobin, albumin, calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), and 25-hydroxy vitamin

\*Tác giả liên hệ: Võ Tam. Email: votamydh@yahoo.com

Ngày nhận bài: 17/10/2024; Ngày đồng ý đăng: 12/2/2025; Ngày xuất bản: 25/3/2025

D were analyzed using an automated biochemical analyzer. **Results:** The median serum Klotho level in CKD patients was 386.43 pg/ml, significantly lower than in the control group ( $549.28 \pm 175.31$  pg/ml,  $P < 0.05$ ). The mean serum Klotho levels in CKD stages 1, 2, 3, 4, and 5 were  $497.95 \pm 151.32$ ,  $490.46 \pm 183.16$ ,  $388.23 \pm 120.53$ ,  $333.21 \pm 97.37$ , and  $317.97 \pm 127.04$  pg/ml, respectively. A significant decline in serum Klotho was observed from CKD stage 3 compared to controls ( $P < 0.001$ ). Serum Klotho showed a moderate negative correlation with urea ( $r = -0.393$ ,  $P < 0.001$ ), creatinine ( $r = -0.463$ ,  $P < 0.001$ ), and serum PTH ( $r = -0.383$ ,  $P < 0.001$ ), while a moderate positive correlation was observed with GFR ( $r = 0.451$ ,  $P < 0.001$ ) and hemoglobin ( $r = 0.312$ ,  $P < 0.001$ ). Multivariate regression analysis identified GFR as the only independent predictor of serum Klotho levels ( $\beta$  coefficient = 1.916,  $P < 0.001$ ). **Conclusions:** Serum Klotho levels decrease in CKD, with a significant decline from stage 3, and are associated with GFR. Further studies are needed to evaluate the potential role of Klotho as an early biomarker for CKD.

**Keywords:** Klotho, glomerular filtration rate, chronic kidney disease.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

$\alpha$ -Klotho được phát hiện vào năm 1997 bởi Kuro-o và cộng sự như một gen liên quan đến lão hóa [1]. Sau đó, hai gen tương tự là  $\beta$ -Klotho và  $\gamma$ -Klotho được xác định.  $\beta$ -Klotho chủ yếu biểu hiện ở gan, có thể ở thận, ruột và lách, đóng vai trò trung gian cho hoạt động của FGF-19 và -21.  $\gamma$ -Klotho xuất hiện ở thận và da nhưng chưa rõ chức năng.  $\alpha$ -Klotho có vai trò sinh học quan trọng nhất và thường được gọi đơn giản là Klotho [2]. Klotho đóng vai trò là đồng thụ thể để FGF23 kết hợp với các thụ thể FGFR. Klotho màng gồm miền ngoại bào với hai chuỗi KI1, KI2 (mỗi chuỗi 440 axit amin), miền xuyên màng (21 axit amin) và miền nội bào (11 axit amin). Miền ngoại bào của Klotho bị phân cắt bởi protease ADAM-10 và ADAM-17, giải phóng vào tuần hoàn dưới dạng Klotho hòa tan, cũng tìm thấy trong dịch não tủy và nước tiểu [3].

Klotho có nhiều chức năng sinh học, bao gồm ức chế chết theo chương trình, xơ hóa, lão hóa tế bào và kích hoạt quá trình tự thực (autophagy) [2]. Tại ống lượn gần, Klotho màng phối hợp với FGF23 để giảm sản xuất  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, gián tiếp hạn chế hấp thụ phosphate ở ruột; đồng thời, phức hợp FGF23-FGFR-Klotho làm giảm hoạt động của NaPi-2a, tăng bài tiết phosphate qua nước tiểu [4]. Tại ống lượn xa, phức hợp này kích thích kênh TRPV5, tăng tái hấp thu canxi, đồng thời tăng biểu hiện kênh NCC, thúc đẩy tái hấp thu natri [5, 6].

Do Klotho huyết thanh có nguồn gốc từ thận, nồng độ của nó liên quan chặt chẽ đến bệnh thận. Khi thận tổn thương, đặc biệt là ống thận, Klotho huyết thanh giảm. Nhiều nghiên cứu cho thấy Klotho huyết thanh giảm ở bệnh thận mạn (BTM) và tỷ lệ thuận với mức lọc cầu thận (MLCT) [7, 8, 9, 10]. Một số tác giả xem Klotho là dấu ấn sinh học tiềm năng của BTM. Tuy nhiên, vẫn còn tranh cãi khi một số nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về Klotho giữa các giai đoạn BTM và không xác định

được mối liên quan với MLCT [7, 8].

Tại Việt Nam, chưa có công bố về nồng độ Klotho huyết thanh ở BTM. Do đó, nghiên cứu này nhằm xác định nồng độ Klotho huyết thanh ở BTM và đánh giá mối liên quan giữa Klotho với MLCT và một số chỉ số sinh hóa, từ đó góp phần làm sáng tỏ vai trò của Klotho trong BTM.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân bệnh thận mạn và người khỏe mạnh đến khám bệnh tại Bệnh viện Thống Nhất, Bộ Y tế trong khoảng thời gian 9/2022 đến tháng 3/2024.

Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh:

Bệnh nhân mắc bệnh thận mạn từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 chưa điều trị thay thế thận do các nguyên nhân khác nhau đến khám bệnh tại Bệnh viện Thống Nhất, Bộ Y tế trong khoảng thời gian 9/2022 đến tháng 3/2024.

Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh: Theo KDIGO 2012 [9], chẩn đoán bệnh thận mạn giai đoạn 1 khi mức lọc cầu thận (MLCT)  $\geq 90$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup> da kèm tỷ lệ albumin niệu/creatinin niệu (ACR)  $\geq 30$  mg/g hoặc tỷ số protein niệu/creatinin niệu (PCR)  $\geq 150$  mg/g, kéo dài từ 3 tháng trở lên; bệnh thận mạn giai đoạn 2 khi MLCT từ 60 - 89 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> da kèm ACR  $\geq 30$  mg/g hoặc PCR  $\geq 150$  mg/g, kéo dài từ 3 tháng trở lên; bệnh thận mạn giai đoạn 3 khi MLCT từ 30-59 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> da kéo dài trên 3 tháng; bệnh thận mạn giai đoạn 4 khi MLCT từ 15-29 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> da kéo dài trên 3 tháng; bệnh thận mạn giai đoạn 5 khi MLCT từ  $<15$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup> da kéo dài trên 3 tháng và chưa điều trị thay thế thận.

Mức lọc cầu thận được tính theo công thức CKD-EPI creatinine 2021 [10]:

$$MLCT = 142 * \min (Scr/\kappa, 1)^{\alpha} * \max (Scr/\kappa, 1)^{-1.200} * 0,9938^{\text{tuổi}} * 1,012 \text{ [nếu là nữ]}$$

Scr là creatinine huyết tương (mg/dL),  $\kappa$ : 0,7 (nữ), 0,9 (nam),  $\alpha$ : -0,241 (nữ), -0,302 (nam), min là

giá trị nhỏ nhất của Scr/k hoặc 1, max là giá trị lớn nhất của Scr/k hoặc 1.

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng: người khỏe mạnh, không có tiền sử mắc các bệnh thận, cơ xương khớp, bệnh lý tuyến cận giáp và các bệnh nội tiết - chuyển hóa khác, không hút thuốc lá, không nghiện bia rượu, không sử dụng các chế phẩm thuốc có ảnh hưởng đến chu chuyển xương ít nhất trong vòng 1 tháng làm xét nghiệm.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân đang mắc các bệnh lý cấp tính, nhiễm trùng nặng, suy thận cấp, đợt cấp bệnh thận mạn, bệnh thận mạn giai đoạn 5 có chỉ định điều trị thay thế thận cấp cứu tại thời điểm lấy mẫu hoặc MLCT <5 mL/phút/1,73m<sup>2</sup> da vì bệnh nhân được dự đoán sẽ bắt đầu điều trị thay thế thận trong vòng 3 tháng với MLCT này.

Tất cả các đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có đối chứng.

### Phương pháp chọn mẫu:

Chọn mẫu thuận tiện, mỗi giai đoạn bệnh thận mạn ít nhất 30 bệnh nhân để đảm bảo cỡ mẫu tối thiểu.

### Các bước tiến hành:

Các đối tượng nghiên cứu đạt tiêu chuẩn nhận vào sẽ được thu thập các thông tin theo phiếu thu thập dữ liệu; đo các chỉ số nhân trắc, huyết áp; khám lâm sàng; tiến hành lấy máu làm các xét nghiệm công thức máu, ure, creatinin, canxi (Ca) và phospho (P), albumin, 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D), hormon tuyến cận giáp (PTH), Klotho huyết thanh

Thời gian lấy máu: Nhóm chứng và nhóm bệnh được lấy máu vào buổi sáng, khi bệnh nhân chưa ăn sáng và sau 8 giờ nhịn đói. Các mẫu máu sẽ được ly tâm và tách huyết thanh. Các thông số công thức máu, ure, creatinin, Ca, P, PTH, 25(OH)D, albumin được xét nghiệm trong cùng ngày lấy mẫu. Huyết thanh dùng để xét nghiệm Klotho sau khi tách chiết sẽ được bảo quản ở - 20°C cho đến khi xét nghiệm. Mẫu nước tiểu xét nghiệm được lấy vào buổi sáng cùng ngày với thời điểm lấy máu.

Nồng độ Klotho trong huyết thanh được đo bằng phương pháp miễn dịch hấp thụ liên kết với enzyme (ELISA) trên máy xét nghiệm ELISA tự động 4 khay Immunomat (virion\serion) do Đức sản xuất,

hóa chất của hãng Immuno-Biological Laboratorie (IBL) do Hoa Kỳ sản xuất. Công thức máu được đo bằng máy phân tích huyết học DxH 900 của hệ thống Beckman Coulter. Nồng độ ure, creatinin, Ca, P, albumin trong huyết thanh, được đo bằng máy phân tích hóa sinh tự động AU5800 của hệ thống Beckman Coulte. Nồng độ PTH trong huyết thanh được đo bằng máy phân tích tự động Cobas 8000 của hệ thống Roche. Nồng độ 25(OH)D trong huyết thanh được đo bằng máy xét nghiệm sinh hóa miễn dịch Dxl 800 của hệ thống Beckman Coulter.

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

## 2.3. Xử lý số liệu

Số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi được phân tích trên phần mềm SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences). Giá trị các biến số định tính được mô tả bằng tần suất và tỷ lệ. Biến số định lượng được mô tả bằng trung bình ± độ lệch chuẩn (nếu phân phối chuẩn) hoặc trung vị, giá trị nhỏ nhất, lớn nhất (nếu không có phân phối chuẩn). Phân phối dữ liệu được xác định bằng biểu đồ hoặc kiểm định thống kê. Ngoài ra, biến số đó phải có trung vị phải nằm trong khoảng ± 10% trung bình thì được xem là có phân phối chuẩn. Kiểm định t-test được dùng để so sánh trung bình hai nhóm, ANOVA cho ≥3 nhóm (phân phối chuẩn), trong khi Mann-Whitney (2 nhóm) và Kruskal-Wallis (≥3 nhóm) được sử dụng cho dữ liệu không chuẩn. Tương quan được đánh giá bằng hệ số Pearson (phân phối chuẩn) hoặc Spearman (không chuẩn). Hồi quy tuyến tính đa biến dùng để xác định các yếu tố tác động đến nồng độ Klotho huyết thanh. Mức ý nghĩa thống kê P<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

## 2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này đã được thông qua Hội đồng Đạo đức y sinh Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế và Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Thống Nhất. Tất cả bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 3. KẾT QUẢ

Trong khoảng thời gian từ 9 năm 2022 đến tháng 3 năm 2024, chúng tôi chọn được 153 bệnh nhân bệnh thận mạn và 60 người thuộc nhóm chứng đạt tiêu chuẩn nghiên cứu

### 3.1. Đặc điểm của dân số nghiên cứu

**Bảng 1.** Đặc điểm của dân số nghiên cứu

| Chỉ số                                 | Nhóm chứng (n=60) | BTM (n=153)                                      | BTM1 (n=30)   | BTM2 (n=30)   | BTM3 (n=31)   | BTM4 (n=31)   | BTM5 (n=31)   |
|----------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Tuổi TB±ĐLC                            | 43,6±11,8         | 64,7±15,5 <sup>a</sup><br>67(18-91) <sup>1</sup> | 50,7±16,9     | 62,8±15,2     | 70,5±7,8      | 74,06±12,0    | 64,7±13,7     |
| Nữ giới (n,%)                          | 33 (55%)          | 59 <sup>c</sup> (38,6%)                          | 12 (43,3)     | 14 (46,7%)    | 6 (19,4)      | 13 (41,9)     | 14 (45,2%)    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )               | 22,6±1,8          | 23,7±2,8 <sup>b</sup>                            | 24±2,1        | 23,3±2,1      | 24,5±2,8      | 23,7±3,2      | 22,8±3,3      |
| Thời gian mắc BTM (tháng) <sup>1</sup> |                   | 13 (3-100)                                       | 6 (3-100)     | 5,5 (3-26)    | 24 (3-84)     | 37 (3-100)    | 27 (3-97)     |
| HA tâm thu (mmHg) <sup>1</sup>         | 120 (100-130)     | 135 <sup>a</sup> (100-165)                       | 130 (100-150) | 130 (100-165) | 135 (120-160) | 140 (110-160) | 140 (110-155) |
| HA tâm trương (mmHg) <sup>1</sup>      | 70 (60-80)        | 80 <sup>a</sup> (60-95)                          | 80 (60-90)    | 80 (60-90)    | 80 (70-95)    | 80 (60-90)    | 80 (60-90)    |
| Tiền căn THA (n,%)                     |                   | 129 (84,3%)                                      | 21 (70%)      | 26 (86,7)     | 26 (83,9)     | 26 (83,9)     | 30 (96,8%)    |
| Tiền căn ĐTĐ (n,%)                     |                   | 69 (45,1%)                                       | 15 (50%)      | 18 (60%)      | 14 (45,2)     | 9 (29%)       | 13 (41,9%)    |
| Tiền căn NMCT (n,%)                    |                   | 18 (11,8%)                                       | 1 (3,3%)      | 0 (0%)        | 7 (22,6)      | 6 (19,4)      | 4 (12,9%)     |
| Tiền căn đột quỵ (n,%)                 |                   | 13 (8,5%)                                        | 1 (3,3%)      | 2 (6,7%)      | 3 (9,7%)      | 2 (6,5%)      | 5 (16,1%)     |

<sup>1</sup>: không có phân phối chuẩn, trình bày trung vị (nhỏ nhất - lớn nhất); TB: trung bình; ĐLC: độ lệch chuẩn; BTM1,2,3,4,5: bệnh thận mạn giai đoạn 1,2,3,4,5; THA: tăng huyết áp, ĐTĐ: đái tháo đường, NMCT: nhồi máu cơ tim, <sup>a</sup>: kiểm định Mann Whitney U: P<0,01 so với nhóm chứng; <sup>b</sup>: kiểm định t-test: P<0,01, so với nhóm chứng; <sup>c</sup>: Kiểm định Chi-square, P<0,05 so với nhóm chứng.

Nhóm BTM có tuổi trung bình 64,7±15,5, cao hơn nhóm chứng (43,6±11,8, P<0,01). Tỷ lệ nữ giới trong nhóm BTM là 38,6%, thấp hơn nhóm chứng (55%, P<0,05). BMI trung bình nhóm BTM (23,7±2,8 kg/m<sup>2</sup>) cao hơn nhóm chứng (22,6±1,8 kg/m<sup>2</sup>). Thời gian mắc BTM trung vị dao động từ 5,5 tháng (giai đoạn 2) đến 37 tháng (giai đoạn 4). Huyết áp tâm thu nhóm BTM (giá trị trung vị 135 mmHg) cao hơn nhóm chứng (giá trị trung vị 120 mmHg, P<0,01), trong khi huyết áp tâm trương có giá trị trung vị 80 mmHg, tương đồng giữa các giai đoạn. Tỷ lệ tăng huyết áp trong nhóm BTM cao (84,3%), đạt 96,8% ở giai đoạn 5. Đái tháo đường chiếm 45,1% bệnh nhân BTM, trong khi tiền sử nhồi máu cơ tim và đột quỵ tăng theo mức độ tiến triển BTM. Nhìn chung, BTM có liên quan đến tuổi cao, tỷ lệ nam giới cao hơn nữ, có nhiều bệnh kèm như THA, ĐTĐ và nguy cơ tim mạch tăng.

**Bảng 2.** Đặc điểm các chỉ số xét nghiệm của dân số nghiên cứu

| Chỉ số                              | Nhóm chứng (n=60)        | BTM (n=153)                              | BTM1 (n=30)                 | BTM2 (n=30) | BTM3 (n=31)  | BTM4 (n=31)  | BTM5 (n=31)   |
|-------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|-------------|--------------|--------------|---------------|
| Ure (mmol/L)                        | 4,61±1,11                | 8,4 <sup>a</sup> (1,8-27,9) <sup>1</sup> | 4,74±1,45                   | 5,36±1,45   | 8,60±2,15    | 14,45±4,53   | 21,28±4,82    |
| Creatinin (μmol/L)                  | 73,03±11,47              | 134 <sup>a</sup> (45-699) <sup>1</sup>   | 70,16±12,26                 | 89,39±16,16 | 139,35±28,04 | 243,52±61,46 | 462,71±122,60 |
| MLCT (ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> da) | 99 (90-125) <sup>1</sup> | 47 <sup>a</sup> (7-131) <sup>1</sup>     | 101,5 (90-131) <sup>1</sup> | 75,17±8,76  | 45,97±8,74   | 21,97±4,32   | 10,97±2,36    |

|                        |                                  |                                                      |                                         |                                         |                                   |                                   |                                       |
|------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Hemoglobin (g/dl)      | 13,93±<br>1,29                   | 12,53±<br>2,05 <sup>b</sup>                          | 14,2<br>(9-16,6) <sup>1</sup>           | 13,55<br>(7,6-16,8) <sup>1</sup>        | 13,55±<br>1,56                    | 11,14±<br>1,24                    | 10,51±<br>1,30                        |
| Albumin (g/L)          | 48,83±<br>2,37                   | 40,8 <sup>a</sup><br>(15,9-49,4) <sup>1</sup>        | 40,86<br>(15,90-<br>49,40) <sup>1</sup> | 41,40<br>(18,90-<br>46,80) <sup>1</sup> | 42,95±<br>2,77                    | 38,43±<br>5,06                    | 36,56±<br>6,41                        |
| Ca hiệu chỉnh (mmol/l) | 2,34±<br>0,08                    | 2,3 <sup>c</sup><br>(1,73-2,66) <sup>1</sup>         | 2,40±<br>0,64                           | 2,41±<br>0,11                           | 2,36±<br>0,98                     | 2,34±<br>0,14                     | 2,34<br>(1,73-2,62) <sup>1</sup>      |
| P (mmol/l)             | 1,1±<br>0,17                     | 1,17 <sup>a</sup><br>(0,7-2,5) <sup>1</sup>          | 1,08±<br>0,18                           | 1,10±<br>0,17                           | 1,04±<br>0,16                     | 1,2<br>(0,8-2,1) <sup>1</sup>     | 1,45±<br>0,31                         |
| PTH (pg/ml)            | 38,84<br>(20,60-93) <sup>1</sup> | 53,07 <sup>a</sup><br>(14,83-<br>523,6) <sup>1</sup> | 37,28±<br>16,37                         | 38,86±<br>11,95                         | 53,07<br>(18,02-187) <sup>1</sup> | 81,66<br>(32,36-333) <sup>1</sup> | 212,06±<br>101,37                     |
| 25(OH)D (ng/ml)        | 25,76±<br>7,15                   | 24,66 <sup>c</sup><br>(3,36-<br>74,22) <sup>1</sup>  | 21,93±<br>12,56                         | 29,91±<br>9,97                          | 32,08±<br>13,70                   | 25,30±<br>14,20                   | 16,8<br>(3,36-<br>48,93) <sup>1</sup> |

<sup>1</sup>: không có phân phối chuẩn, trình bày trung vị (giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất); <sup>a</sup>: Kiểm định Mann-Whitney U Test, p<0,05 so với nhóm chứng; <sup>b</sup>: Kiểm định t-test, p < 0,01 so với nhóm chứng; <sup>c</sup>: Kiểm định Mann-Whitney U Test, p>0,05 so với nhóm chứng

Nhóm BTM có trung vị ure 8,4 mmol/L, creatinin 134  $\mu$ mol/L và MLCT 47 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>. Hemoglobin trung bình (12,53  $\pm$  2,05 g/dl) và albumin trung vị (40,8 g/L) thấp hơn nhóm chứng (13,93  $\pm$  1,29 g/dl và 48,83  $\pm$  2,37 g/L, P<0,01). Canxi hiệu chỉnh và 25(OH)D trung vị lần lượt là 2,3 mmol/L và 24,66 ng/ml, không khác biệt đáng kể so với nhóm chứng (P>0,05). Phospho (1,17 mmol/L) và PTH (53,07 pg/ml) trung vị ở nhóm BTM cao hơn nhóm chứng (P<0,05). Kết quả cho thấy bệnh nhân BTM có thiếu máu, dinh dưỡng kém hơn, tăng phospho, PTH nhưng không có sự khác biệt về canxi và 25(OH)D so với nhóm chứng.

### 3.2. Nồng độ klotho huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn

**Bảng 3.** Nồng độ klotho ở bệnh nhân bệnh thận mạn

| Chỉ số                     | Nhóm chứng<br>(n=60)   | BTM<br>(n=150)                                      | BTM1<br>(n=30)         | BTM2<br>(n=30)         | BTM3<br>(n=30)         | BTM4<br>(n=30)        | BTM5<br>(n=30)         |
|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| Klotho huyết thanh (pg/ml) | 549,28<br>$\pm$ 175,31 | 386,43 <sup>a</sup><br>(116,25-885,44) <sup>1</sup> | 497,95<br>$\pm$ 151,32 | 490,46<br>$\pm$ 183,16 | 388,23<br>$\pm$ 120,53 | 333,21<br>$\pm$ 97,37 | 317,97<br>$\pm$ 127,04 |
| p                          |                        | <0,05 <sup>a</sup>                                  | 0,704 <sup>b</sup>     | 0,693 <sup>b</sup>     | <0,001 <sup>b</sup>    | <0,001 <sup>b</sup>   | <0,001 <sup>b</sup>    |

<sup>1</sup>: không có phân phối chuẩn, trình bày trung vị (giá trị nhỏ nhất-giá trị cao nhất);

<sup>a</sup>: Kiểm định Mann-Whitney U Test, so với nhóm chứng; <sup>b</sup>: Kiểm định ANOVA, so với nhóm chứng.

Nồng độ Klotho huyết thanh ở nhóm BTM có trung vị 386,43 pg/ml, thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (549,28  $\pm$  175,31 pg/ml, P<0,05). Ở giai đoạn 1 và 2, nồng độ Klotho trung bình lần lượt là 497,95  $\pm$  151,32 pg/ml và 490,46  $\pm$  183,16 pg/ml, không khác biệt đáng kể so với nhóm chứng (P>0,05). Tuy nhiên, ở giai đoạn 3, 4 và 5, nồng độ Klotho giảm lần lượt còn 388,23  $\pm$  120,53 pg/ml, 333,21  $\pm$  97,37 pg/ml và 317,97  $\pm$  127,04 pg/ml, thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (P<0,001). Kết quả cho thấy Klotho huyết thanh giảm dần theo mức độ tiến triển của BTM, với sự suy giảm có ý nghĩa từ giai đoạn 3, phản ánh mối liên hệ giữa chức năng thận suy giảm và giảm Klotho huyết thanh.

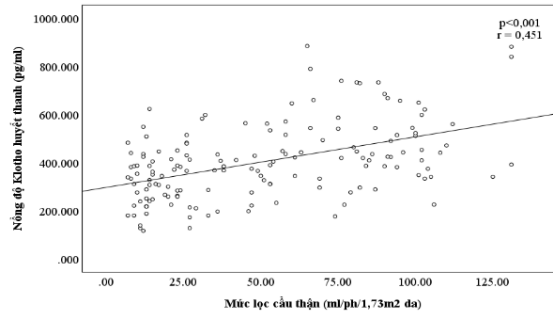
### 3.3. Mối liên quan giữa Klotho huyết thanh với chức năng thận và các chỉ số ở bệnh thận mạn.

**Bảng 4.** Tương quan giữa Klotho huyết thanh với chức năng thận và các chỉ số khác ở bệnh thận mạn

| Chỉ số | Tuổi | HgB    | Ure   | Creatinin | MLCT   | Ca    | P     | PTH    | 25D    | Albumin |
|--------|------|--------|-------|-----------|--------|-------|-------|--------|--------|---------|
| Klotho | r    | -0,187 | 0,312 | -0,393    | -0,463 | 0,451 | 0,074 | -0,137 | -0,383 | 0,017   |
|        | p    | 0,021  | <0,01 | <0,01     | <0,01  | <0,01 | 0,366 | 0,09   | <0,01  | 0,104   |

r: hệ số tương quan Spearman





**Hình 2.** Mối tương quan giữa nồng độ Klotho huyết thanh với Ure, mức lọc cầu thận.

Nồng độ Klotho huyết thanh có tương quan nghịch mức độ vừa với ure, creatinin ( $r=-0,393$  và  $r=-0,463$ ,  $P<0,001$ ) và tương quan thuận mức độ vừa với mức lọc cầu thận ( $r=0,451$ ,  $P<0,001$ ), cho thấy Klotho giảm khi suy thận nặng hơn. Ngoài ra, Klotho có tương quan nghịch mức độ yếu với tuổi ( $r=-0,187$ ,  $P=0,021$ ), tương quan thuận mức độ vừa với hemoglobin ( $r=0,312$ ,  $P<0,001$ ) nhưng không liên quan đến albumin ( $r=0,132$ ,  $P=0,104$ ). Về chuyển hóa khoáng xương, Klotho không tương quan với canxi, phospho, 25-hydroxyvitamin D nhưng có tương quan nghịch mức độ vừa với PTH ( $r=-0,383$ ,  $P<0,001$ ), cho thấy Klotho giảm ở bệnh nhân có PTH cao.

**Bảng 5.** Một số yếu tố liên quan đến Klotho huyết thanh ở BTM: phân tích hồi qui tuyến tính

| Biến số                                       | Klotho huyết thanh (pg/ml) |           |
|-----------------------------------------------|----------------------------|-----------|
|                                               | $\beta$ (KTC 95%)          | Giá trị P |
| Tuổi (năm)                                    | -0,36 (-2,09;1,37)         | 0,681     |
| Hemoglobin (g/dL)                             | -3,921 (-18,21;10,37)      | 0,588     |
| Mức lọc cầu thận (ml/ph/1,73 m <sup>2</sup> ) | 1,916 (0,86;2,98)          | <0,001    |
| PTH (pg/mL)                                   | -0,165 (-0,5;0,18)         | 0,340     |
|                                               | R <sup>2</sup>             | 0,22      |
| Tổng số                                       | 153                        |           |

KTC: khoảng tin cậy

Dữ liệu Klotho huyết thanh đã biến đổi log để xấp xỉ phân phối chuẩn.

Bảng 5 trình bày một số yếu tố liên quan đến Klotho huyết thanh ở bệnh nhân BTM được phân tích bởi mô hình hồi qui tuyến tính đa biến. Kết quả cho thấy Klotho huyết thanh của bệnh nhân BTM có mối liên quan với MLCT.

#### 4. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của nhóm BTM trong nghiên cứu của chúng tôi là  $64,7 \pm 15,5$  tuổi, cao hơn nhóm chứng  $43,6 \pm 11,8$  tuổi. Nghiên cứu của Sarah Seiler và Rotondi cùng cộng sự cũng cho thấy tuổi trung bình nhóm BTM cao hơn nhóm chứng [8, 11]. Tỷ lệ nữ giới trong nhóm BTM là 38,6%, thấp hơn nhóm chứng 55%, tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Seiler và cộng sự (38,9%) [8]. BMI trung bình nhóm BTM là  $23,7 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup>, cao hơn so với nhóm chứng  $22,6 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup>, nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Seiler và cộng sự ( $30,4 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>) [8]. Nghiên cứu của chúng tôi có BMI tương đồng với nghiên cứu của Shimamura và cộng sự có giá trị  $23,2 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup> [12]. Huyết áp tâm thu ở nhóm BTM có giá trị trung

vị là 135 mmHg, cao hơn nhóm chứng với trung vị là 120 mmHg ( $P<0,05$ ), huyết áp tâm trương ở nhóm BTM có giá trị trung vị là 80 mmHg, cũng cao hơn nhóm chứng với giá trị trung vị là 70 mmHg ( $P<0,05$ ). Nghiên cứu của Pavik xác nhận huyết áp tăng cao ở nhóm BTM [13]. Tỷ lệ bệnh nhân BTM có tiền căn tăng huyết áp là 84,3%, đặc biệt cao nhất ở giai đoạn 5 (96,8%), cao hơn so với nghiên cứu của Shimamura và cộng sự với tỷ lệ 52,7% [12]. Nghiên cứu của Qi-feng Liu cũng cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp tăng dần qua các giai đoạn của BTM [14]. Tỷ lệ đái tháo đường ở nhóm BTM là 45,1%, tương tự nghiên cứu của Seiler và cộng sự (39,4%) [8], cao hơn nghiên cứu của Rotondi (10%) và nghiên cứu của Shimamura (15,4%) [11, 12]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh

nhân BTM có tiền căn nhồi máu cơ tim là 11,8% và tiền căn đột quỵ là 8,5%, có khuynh hướng tăng dần ở các giai đoạn BTM. Kết quả trên cho thấy bệnh nhân BTM thường gặp ở người cao tuổi, nam giới và có nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch.

Nồng độ ure và creatinin trung vị lần lượt là 8,4 mmol/L và 134  $\mu$ mol/L. MLCT trung vị là 47 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>, với giá trị trung vị ở giai đoạn 1 là 101,5 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>, và trung bình ở các giai đoạn 2, 3, 4, 5 lần lượt là 75,17  $\pm$  8,76; 45,97  $\pm$  8,74; 21,97  $\pm$  4,32; 10,97  $\pm$  2,36 ml/ph/1,73 m<sup>2</sup>. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Shimamura và Rotondi (MLCT trung bình 41,6  $\pm$  28,4 và 45  $\pm$  21 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>) [12]. Về rối loạn khoáng xương, canxi hiệu chỉnh và 25(OH)D trung vị ở nhóm BTM lần lượt là 2,3 mmol/L và 24,66 ng/ml, không khác biệt nhóm chứng ( $P > 0,05$ ). Phospho và PTH trung vị trong nhóm BTM là 1,17 mmol/L và 53,07 pg/ml, cao hơn nhóm chứng (phospho trung bình 1,1  $\pm$  0,17 mmol/L, PTH trung vị 38,84 pg/ml,  $P < 0,05$ ). Nghiên cứu của Pavik ghi nhận canxi huyết thanh trung bình từ 2,32 - 2,39 mmol/L, phospho 0,96 - 1,69 mmol/L, và PTH từ 43,0 - 422,8 ng/mL [13]. Sarah Seiler và cộng sự trên 321 bệnh nhân BTM giai đoạn 2 - 4 cũng ghi nhận canxi huyết thanh trung bình 2,4  $\pm$  0,1 mmol/L, không khác biệt giữa các giai đoạn ( $P = 0,574$ ), trong khi phospho và PTH trung bình lần lượt là 3,4  $\pm$  0,7 mg/dL và 71,1  $\pm$  59 pg/mL, khác biệt giữa các giai đoạn ( $P < 0,001$ ) [8]. Nhìn chung, phospho và PTH thay đổi rõ theo tiến triển BTM, trong khi canxi và 25(OH)D có sự khác biệt không rõ ràng so với nhóm chứng, có thể do ảnh hưởng của điều trị bổ sung canxi và vitamin D.

Nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân BTM đã trở thành trọng tâm nghiên cứu trong thận học những năm gần đây, do tiềm năng của nó như một dấu ấn sinh học mới. Các nhà nghiên cứu kỳ vọng rằng đo lường Klotho huyết thanh có thể cung cấp thông tin quan trọng về chức năng thận và tổn thương ống thận, đồng thời giúp phân biệt giữa BTM do đái tháo đường và không do đái tháo đường. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ Klotho huyết thanh trung vị ở nhóm BTM là 386,43 pg/ml, thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (549,28  $\pm$  175,31 pg/ml,  $P < 0,05$ ). Ở giai đoạn 1 và 2, nồng độ Klotho trung bình lần lượt là 497,95  $\pm$  151,32 pg/ml và 490,46  $\pm$  183,16 pg/ml, không khác biệt so với nhóm chứng ( $P > 0,05$ ). Tuy nhiên, từ giai đoạn 3 trở đi, nồng độ Klotho giảm đáng kể với giá trị trung bình lần lượt là 388,23  $\pm$  120,53 pg/ml (giai đoạn 3), 333,21  $\pm$  97,37 pg/ml (giai đoạn 4) và 317,97  $\pm$  127,04 pg/ml (giai đoạn 5) ( $P < 0,001$ ). Kết quả này cho thấy Klotho huyết thanh giảm dần theo mức độ tiến triển của

BTM, với sự suy giảm có ý nghĩa thống kê từ giai đoạn 3, phản ánh mối liên hệ giữa suy giảm chức năng thận và giảm Klotho huyết thanh. Nghiên cứu của Shimamura và cộng sự trên 292 bệnh nhân BTM cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh giảm đáng kể từ giai đoạn 2 so với giai đoạn 1. Cụ thể, Klotho trung bình ở giai đoạn 1 là 1442,1  $\pm$  1410,1 pg/mL, giảm xuống 616,1  $\pm$  256,4 pg/mL ở giai đoạn 2 ( $P < 0,0001$ ) và tiếp tục giảm ở các giai đoạn sau. Dựa trên kết quả này, tác giả đề xuất Klotho là một dấu ấn sinh học tiềm năng để chẩn đoán BTM, đặc biệt trong giai đoạn sớm [12]. Nghiên cứu của Rotondi và cộng sự trên 68 bệnh nhân BTM giai đoạn 2-4 cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh ở nhóm BTM (519  $\pm$  183 pg/mL) thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (845  $\pm$  330 pg/mL,  $P < 0,0001$ ). Sự suy giảm này xuất hiện từ giai đoạn 2 và trở nên rõ rệt từ giai đoạn 3. Cụ thể, nồng độ Klotho trung bình ở giai đoạn 2, 3, 4 lần lượt là 611  $\pm$  191 pg/mL ( $P < 0,01$ ), 529  $\pm$  160 pg/mL ( $P < 0,001$ ), và 393  $\pm$  142 pg/mL ( $P < 0,001$  so với nhóm chứng). Ngoài ra, nồng độ FGF23 huyết thanh ở nhóm BTM (73  $\pm$  51 pg/mL) cao hơn nhóm chứng (36  $\pm$  11 pg/mL,  $P < 0,0002$ ), với sự gia tăng có thể phát hiện từ giai đoạn 2 ( $P < 0,001$  so với nhóm chứng). Dữ liệu nghiên cứu cho thấy tác động tiêu cực của BTM lên Klotho huyết thanh xuất hiện từ rất sớm. Nếu Klotho huyết thanh phản ánh tổng hợp Klotho màng, mức Klotho thấp có thể liên quan đến đề kháng FGF23 ở ống thận, dẫn đến tăng FGF23. Tác giả đề xuất Klotho huyết thanh là dấu hiệu sớm của rối loạn chuyển hóa khoáng xương do BTM (CKD-MBD) [11]. Nghiên cứu của Sarah Seiler và cộng sự trên 321 bệnh nhân BTM giai đoạn 2-4 ghi nhận nồng độ Klotho huyết thanh trung vị là 538 (450 - 666) pg/mL. Giá trị trung vị theo từng giai đoạn lần lượt là: giai đoạn 2 (554 [472 - 757]), giai đoạn 3a (550 [462-665]), giai đoạn 3b (536 [443 - 661]), và giai đoạn 4 (530 [429 - 678] pg/mL). Không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa các giai đoạn ( $P = 0,098$ ). Trong khi đó, nồng độ FGF23 trung vị tăng dần qua các giai đoạn BTM và có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ( $P < 0,001$ ) [8]. Từ các kết quả trên cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân mạn khác nhau qua các nghiên cứu khác nhau. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu có điểm chung đó là nồng độ Klotho huyết thanh ở bệnh nhân BTM giảm so với nhóm chứng, và nồng độ Klotho giảm dần khi BTM tiến triển. Vấn đề còn chưa thống nhất qua các nghiên cứu là nồng độ Klotho bắt đầu giảm từ BTM giai đoạn mấy để có thể trở thành một dấu ấn sinh học mới cho BTM. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận nồng độ Klotho bắt đầu giảm từ BTM giai đoạn 3.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ Klotho huyết thanh có tương quan nghịch mức độ vừa với ure, creatinin ( $r=-0,393$  và  $r=-0,463$ ,  $P<0,001$ ) và tương quan thuận với mức lọc cầu thận (MLCT) ( $r=0,451$ ,  $P<0,001$ ), cho thấy Klotho giảm khi suy thận tiến triển. Klotho cũng có tương quan nghịch yếu với tuổi ( $r=-0,187$ ,  $P=0,021$ ) và tương quan thuận mức độ vừa với hemoglobin ( $r=0,312$ ,  $P<0,001$ ), nhưng không liên quan đến albumin ( $P=0,104$ ). Về chuyển hóa khoáng xương, không có mối liên hệ giữa Klotho với canxi, phospho và 25-hydroxyvitamin D, nhưng có tương quan nghịch mức độ vừa với PTH ( $r=-0,383$ ,  $P<0,001$ ), cho thấy Klotho giảm ở bệnh nhân có PTH cao. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến chỉ ra MLCT là yếu tố duy nhất có mối liên hệ đáng kể với Klotho ( $\beta=1,916$ ,  $P<0,001$ ), trong khi tuổi, hemoglobin và PTH không có ảnh hưởng đáng kể. Tương tự, nghiên cứu của Shimamura ghi nhận Klotho tương quan thuận với MLCT ( $r=0,441$ ,  $P<0,001$ ), tương quan nghịch với BUN, creatinin, tuổi, acid uric và FGF23. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy MLCT có mối liên hệ mạnh nhất với Klotho hòa tan ( $\beta=0,604$ ,  $P<0,0001$ ), trong khi FGF23 cũng có ảnh hưởng đáng kể ( $\beta=0,166$ ,  $P<0,05$ ) nhưng hemoglobin không có mối liên quan đáng kể ( $P=0,1$ ) [12]. Nghiên cứu của Rotondi và cộng sự cho thấy Klotho có tương quan thuận với MLCT ( $r=0,43$ ,  $P<0,001$ ) và canxi huyết thanh ( $r=0,30$ ,  $P<0,01$ ), nhưng tương quan nghịch với FGF23 ( $r=-0,33$ ,  $P<0,01$ ), PTH ( $r=-0,28$ ,  $P<0,05$ ) và phospho huyết thanh ( $r=-0,28$ ,  $P<0,05$ ). Không tìm thấy mối liên hệ giữa Klotho và 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D. Phân tích đa biến xác định MLCT và canxi huyết thanh là yếu tố dự báo tốt nhất cho Klotho huyết thanh, trong khi MLCT và 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D dự đoán nồng độ FGF23 [11]. Ngược lại, nghiên cứu của Sarah Seiler và cộng sự cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh tương quan không có tương quan với MLCT, Klotho cũng không có tương quan với canxi ( $r=0,01$ ,  $P=0,916$ ), với phosphate ( $r=-0,06$ ,  $P=0,291$ ), với PTH ( $r=0,05$ ,  $P=0,374$ ), với FGF23 ( $r=-0,03$ ,  $P=0,652$ ). Hồi quy Cox ghi nhận nồng độ FGF-23, PTH và FePi dự đoán kết cục bất lợi ở BTM trong khi nồng độ Klotho huyết thanh thì không. Tác giả kết luận Klotho huyết thanh không liên quan đến chức năng thận và không dự đoán được kết quả bất lợi ở bệnh nhân BTM [8].

Sự khác nhau về nồng độ của Klotho huyết thanh và mối liên quan với Klotho với các chỉ số sinh hóa có thể được giải thích như sau: trước hết, các phương pháp xét nghiệm Klotho huyết thanh như ELISA, TRF (Time-Resolved Fluorescence Immunoassay), IP-IB (Immunoprecipitation-Immunoblot) chưa được chuẩn hóa và cho kết quả không đồng nhất. Điều này

dẫn đến việc đo lường nồng độ Klotho huyết thanh có thể không chính xác, các nghiên cứu cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau giữa các phương pháp xét nghiệm này [15]. Thứ hai, quá trình sản xuất và loại bỏ Klotho hòa tan trong suy thận vẫn chưa được hiểu rõ, gây ra sự không nhất quán trong các nghiên cứu, ở các mô hình BTM khác nhau như BTM do đái tháo đường so với không có đái tháo đường. Điều này cho thấy Klotho huyết thanh có thể không đại diện cho mức giảm MLCT, mà là một dấu hiệu biểu hiện cho tổn thương ống thận [16]. Thứ ba, nồng độ Klotho huyết thanh bị ảnh hưởng bởi nhiều bệnh lý và thuốc điều trị khác nhau trong BTM như viêm, stress oxy hóa, độc tố ure, và hệ renin-angiotensin, làm phức tạp mối quan hệ giữa Klotho huyết thanh và chức năng thận. Thêm vào đó, Klotho huyết thanh cũng được sản xuất bởi các cơ quan ngoài thận như tuyến cận giáp, lách, và đám rối màng mạch, làm giảm độ chính xác của việc đánh giá Klotho huyết thanh liên quan đến chức năng thận. Cuối cùng, chất lượng của các nghiên cứu hiện tại không đồng đều, với nhiều hạn chế trong thiết kế nghiên cứu và chất lượng dữ liệu, làm cho việc diễn giải kết quả trở nên khó khăn [17]. Do đó, cần thêm nhiều nghiên cứu để chuẩn hóa các phương pháp xét nghiệm và quy trình, và kết quả hiện tại cần diễn giải các kết quả một cách cẩn trọng.

Điểm hạn chế của nghiên cứu là không đo được nồng độ của FGF23 huyết thanh, Klotho trong nước tiểu để tìm ra mối liên hệ toàn diện hơn giữa các yếu tố trên, bên cạnh đó cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế. Từ các kết quả trên, cần có thêm các nghiên cứu để xác định nồng độ Klotho ở BTM và mối tương quan giữa Klotho huyết thanh với chức năng thận và một số chỉ số sinh hóa trong BTM.

## 5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

### 5.1. Kết luận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ Klotho huyết thanh ở nhóm BTM có giá trị trung vị là 386,43 pg/ml, khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng có nồng độ Klotho huyết thanh trung bình là  $549,28 \pm 175,31$  pg/ml ( $P<0,05$ ). Trong đó, nồng độ Klotho huyết thanh trung bình ở BTM giai đoạn 1; giai đoạn 2; giai đoạn 3; giai đoạn 4 và giai đoạn 5 có giá trị lần lượt là  $497,95 \pm 151,32$ ;  $490,46 \pm 183,16$ ;  $388,23 \pm 120,53$ ;  $333,21 \pm 97,37$  và  $317,97 \pm 127,04$  pg/ml. Nồng độ Klotho huyết thanh bắt đầu giảm từ BTM giai đoạn 3 so với nhóm chứng ( $P<0,001$ ). Klotho huyết thanh có tương quan thuận mức độ vừa với mức lọc cầu thận ( $r=0,451$ ,  $P<0,001$ ), tiến hành phân tích hồi quy đa biến ghi nhận mức lọc cầu



thận là yếu tố duy nhất có mối liên hệ mạnh và có ý nghĩa thống kê với nồng độ Klotho huyết thanh (hệ số  $\beta$  1,916;  $P < 0,001$ )

## 5.2. Kiến nghị

Cần có thêm các nghiên cứu về nồng độ Klotho huyết thanh ở BTM và mối liên hệ giữa Klotho huyết

thanh với chức năng thận và một số chỉ số sinh hóa ở BTM, đồng thời xét nghiệm cùng lúc với FGF23 huyết thanh, nồng độ Klotho trong nước tiểu để tìm ra mối liên hệ đầy đủ hơn giữa Klotho và các yếu tố trên. Từ đó góp phần làm sáng tỏ vai trò của Klotho huyết thanh trong BTM.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390(6655):45-51.
2. Neyra JA, Hu MC, Moe OW. Klotho in Clinical Nephrology: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16(1):162-76.
3. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*. 2006;281(10):6120-3.
4. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, et al. FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone*. 2012;51(3):621-8.
5. Andrukhova O, Zeitz U, Goetz R, Mohammadi M, Lanske B, Erben RG. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J*. 2014;33(3):229-46.
6. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Amann K, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*. 2014;6(6):744-59.
7. Akimoto T, Yoshikawa H, Watanabe Y, Numata A, Yamazaki T, Takeshima E, et al. Characteristics of urinary and serum soluble Klotho protein in patients with different degrees of chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2012;13:155.
8. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, Shafein P, Emrich IE, Neuhaus S, et al. Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83(1):121-8.
9. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):19-62.
10. Lu S, Robyak K, Zhu Y. The CKD-EPI 2021 Equation and Other Creatinine-Based Race-Independent eGFR Equations in Chronic Kidney Disease Diagnosis and Staging. *J Appl Lab Med*. 2023;8(5):952-61.
11. Rotondi S, Pasquali M, Tartaglione L, Muci ML, Mandanici G, Leonangeli C, et al. Soluble  $\alpha$ -Klotho Serum Levels in Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:872193.
12. Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, et al. Serum levels of soluble secreted  $\alpha$ -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(5):722-9.
13. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, et al. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):352-9.
14. Liu QF, Ye JM, Yu L, Guo XZ, Zhou YL, Zhang Y, et al. Plasma s-Klotho is related to kidney function and predicts adverse renal outcomes in patients with advanced chronic kidney disease. *J Investig Med*. 2018;66(3):669-75.
15. Heijboer AC, Blankenstein MA, Hoenderop JG, de Borst MH, Vervloet MG. Laboratory aspects of circulating  $\alpha$ -Klotho. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(9):2283-7.
16. Wang Q, Su W, Shen Z, Wang R, Zhang L, Xu M, et al. Correlation between Soluble  $\alpha$ -Klotho and Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease: A Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9481475.
17. Yu LX, Wang M, Huang X, Yu J, Wang Y, Sun J, et al. The controversy of klotho as a potential biomarker in chronic kidney disease. *Front Pharmacol*. 2022;13:931746.