

CẬP NHẬT VỀ VAI TRÒ CỦA LIỆU PHÁP KETO ACID TRONG ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN BỆNH THẬN MẠN THEO TUYÊN BỐ ĐỒNG THUẬN QUỐC TẾ NĂM 2012

PGS TS Võ Tam

PCT Hội tiết niệu thận học Việt nam.

Phó Hiệu trưởng Trường Đại Học Y Dược Huế

Trưởng khoa Nội Thận Bệnh viện trung ương Huế

Abstract:

UPDATE THE ROLE OF KETO ACID THERAPY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE OF INTERNATIONAL CONSENSUS STATEMENT 2012

The number of patients with chronic kidney disease (CKD) is increasing worldwide and current trends in the prevalence of end-stage renal disease (ESRD) is also increasing fastly. Besides being a major health problem, CKD represents a major economic problem around the globe because of the high cost of renal replacement therapy (dialysis and transplantation). The method of preventing and treating CKD to reduce the need of renal replacement therapy and to improve the overall health of patients with CKD need to be developed. Keto Acid Therapy with restricted protein intake combined to Keto Acid (Ketoanalogue) is effective and safe in delaying the progression of CKD, postpones the initiation of dialysis even at late stages of CKD. It also has excellent potential for treating the growing population of CKD patients.

1. ĐẠI CƯƠNG

Ngành Thận Học thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng đã có những bước tiến tích cực trong lĩnh vực điều trị thay thế thận như chạy thận nhân tạo, thẩm phân phúc mạc, ghép thận...Những nỗ lực này rất đáng để ghi nhận.

Tuy nhiên, trong những năm gần đây, số lượng bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính đang gia tăng nhanh ở nhiều nước trên thế giới, đặc biệt là bệnh thận giai đoạn cuối. Ở nước ta, tình hình đó dẫn đến việc quá tải bệnh nhân ở nhiều bệnh viện, trong đó có cả các khoa lọc máu. Chi phí cho điều trị và chăm sóc cho những bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị thay thế thận (lọc máu và ghép thận) là rất tốn kém và là một vấn đề nan giải. Hiện nay, nước ta có khoảng 10.000 người suy thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo, 1.400 người đang lọc màng bụng và khoảng 500 người đã ghép thận, với chi phí chiếm 10% ngân sách mà BHYT chỉ chung cho sức khỏe. Đứng trước một dân số có tỉ lệ bệnh thận mạn giai đoạn 3 lên đến hàng triệu bệnh nhân thì thật sự là thách thức lớn vì đây là dân số có nguy cơ cao tiến vào suy thận mạn giai đoạn cuối. Số bệnh nhân được điều trị lọc máu và ghép thận mới chỉ chiếm một phần rất nhỏ khoảng 10% trong số những người phải điều trị lọc máu hoặc ghép thận. Nếu vài triệu bệnh nhân Bệnh Thận Mạn giai đoạn 3 cùng tiến vào Suy Thận Mạn giai đoạn cuối sau vài năm nữa thì tình hình thật “khủng khiếp”! Lúc đó số lượng bệnh nhân không được điều trị thay thế thận là rất lớn và tử vong sẽ là con số khổng lồ!

Do vậy, phát hiện Bệnh Thận Mạn từ những giai đoạn sớm, điều trị bảo tồn chức năng thận ngay từ giai đoạn sớm, làm chậm tiến triển của Bệnh Thận Mạn vào giai đoạn cuối, là hướng đi đúng đắn. Đây cũng là chiến lược chung tại nhiều nước trên thế giới nhằm làm giảm gánh nặng của Suy Thận Mạn giai đoạn cuối cần điều trị thay thế thận !

Tuy nhiên, có một rào cản rất lớn trong việc phát hiện Bệnh Thận Mạn ở giai đoạn sớm, vì đây là một bệnh diễn tiến âm thầm, xảy ra từ từ, không đột ngột, diễn tiến qua nhiều tháng, nhiều năm. Nhiều khi chức năng thận đã mất đến 90% mới xuất hiện triệu chứng, bệnh nhân vào viện thì đã ở giai đoạn muộn, thời gian điều trị bảo tồn không còn nhiều. Do vậy, cần thiết có hệ thống kiểm

tra mức lọc cầu thận GFR tự động được phòng xét nghiệm tính toán và thông báo trong phiếu xét nghiệm như các nước trên thế giới đã làm, và một số bệnh viện tuyến đầu tại Việt Nam cũng đã thực hiện. Việc này sẽ giúp Bác sĩ tại các khoa khác như khoa Nội tiết đái tháo đường, khoa nội tổng quát, khoa tim mạch... phát hiện được bệnh nhân mắc Bệnh Thận Mạn ngay từ các giai đoạn sớm và có kế hoạch điều trị bảo tồn thận sớm cho bệnh nhân. Mức lọc cầu thận ước tính eGFR có thể được tính toán rất đơn giản dựa vào công thức MDRD hoặc Cockcroft-Gault. Tính GFR theo công thức MDRD chỉ cần có chỉ số creatinin huyết, tính GFR theo công thức Cockcroft-Gault ngoài creatinin huyết thì cần thêm tuổi và cân nặng. Có một số website trợ giúp việc tính GFR rất dễ dàng, chẳng hạn như mdrd.com hoặc www.diet-in-chronic-kidney-disease.com (từ khóa là “diet in CKD”), chỉ cần nhập chỉ số creatinin huyết cho công thức MDRD hoặc nhập thêm tuổi và cân nặng cho công thức Cockcroft-Gault thì website sẽ tự động tính ra GFR, từ đó sẽ biết được bệnh thận đang ở giai đoạn nào. Để chẩn đoán bệnh thận đang ở giai đoạn nào thì nên dùng chỉ số GFR hơn là chỉ số creatinin huyết, vì cùng với một mức creatinin huyết nhưng nếu tuổi tác khác nhau, giới tính khác nhau thì mức lọc cầu thận GFR sẽ khác nhau.

Ngày nay, hội Thận Học Thế Giới đã lấy ngày thứ 5, tuần thứ 2 của tháng 3 hàng năm là “Ngày Thận Thế Giới” (World Kidney Day) để kêu gọi cộng đồng thế giới quan tâm hơn đến Bệnh Thận Mạn. Điều trị bảo tồn thận bằng chế độ ăn giảm đạm kết hợp với Keto Acid đã được áp dụng rộng rãi tại nhiều nước trên thế giới nhằm làm chậm tiến triển bệnh thận mạn và trì hoãn lọc máu, cải thiện chất lượng sống và tỉ lệ sống cho bệnh nhân⁽¹⁾.

2. CHẾ ĐỘ ĂN GIẢM ĐẠM KẾT HỢP VỚI KETO ACID (LIỆU PHÁP KETO ACID) TRONG LÀM CHẬM TIẾN TRIỂN BỆNH THẬN MẠN

Liệu pháp Keto Acid hay Ketoanalogue từ lâu đã được chứng minh rất hiệu quả mang lại nhiều lợi ích cho người mắc Bệnh Thận Mạn, giúp làm chậm sự tiến triển của Bệnh Thận Mạn, làm chậm lại quá trình mất chức năng của thận, trì hoãn lọc máu hay ghép thận, giúp cải thiện biến chứng chuyển hóa và nhiều lợi ích to lớn khác.

2.1. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA LIỆU PHÁP KETO ACID

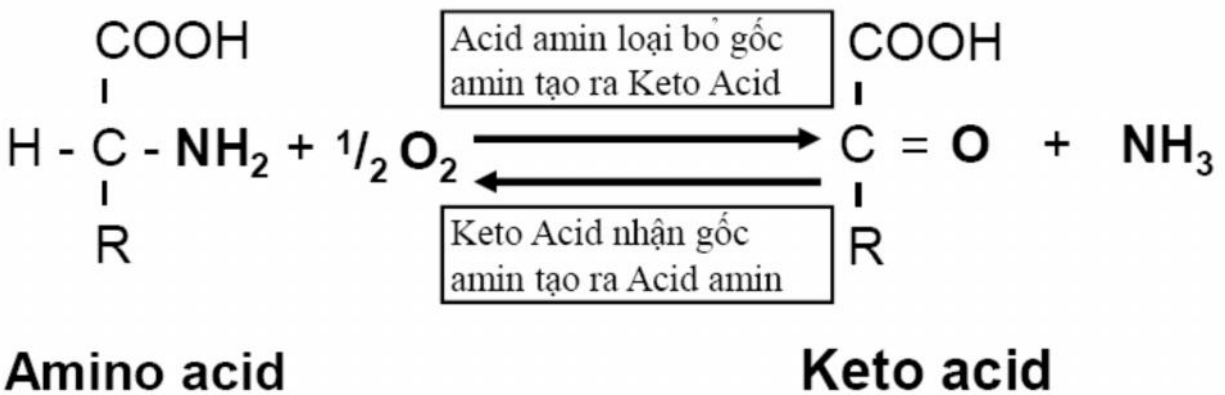
Hai nhánh của Liệu pháp Keto Acid là “chế độ ăn hạn chế đạm” và kết hợp với “Keto Acid.”

2.1.1. Chế độ ăn hạn chế đạm:

Có 2 chế độ ăn hạn chế đạm trong Bệnh Thận Mạn, đó là ăn giảm đạm Low Protein Diet (LPD), với mức protein nhập là 0.6g protein/kg/ngày. Chế độ ăn thứ hai là chế độ ăn rất giảm đạm Very Low Protein Diet (VLPD) với mức protein nhập là 0,3 – 0,4g protein/kg/ngày. Đối với chế độ ăn VLPD thì lượng đạm nhập chỉ là đạm thực vật, không có đạm động vật. Năng lượng bổ sung cho LPD và VLPD là 30 – 35 Kcal/kg/ngày, cần phải cung cấp đủ năng lượng cho bệnh nhân để tránh bị sụt cân. Năng lượng nên được bổ sung từ các loại tinh bột chứa ít đạm, hoặc dầu thực vật, đường, mật... Tinh bột chứa ít đạm như bột sắn dây, miến dong, khoai lang, khoai tây, ... Nên hạn chế lượng cơm ăn vào vì cơm chứa rất nhiều đạm. Một chén cơm xới ngang miệng chén chứa đến 7g đạm. Một bệnh nhân 50kg áp dụng chế độ ăn VLPD 0,3g protein/kg/ngày thì lượng đạm được phép nhập cho bn này là 15g/ngày. Nếu người này ăn mỗi ngày 3 chén cơm thì lượng đạm nhập đã lên đến 21g/ngày, vượt xa mức 15g/ngày. Do vậy, cần phải hạn chế lượng cơm ăn vào. Mỗi ngày bn này chỉ nên ăn 1 chén cơm, và ăn thêm các loại tinh bột chứa ít đạm nêu trên. Chế độ ăn hạn chế đạm sẽ giúp hạn chế chất thải chứa Nitơ, urê, phosphat... và do đó sẽ giảm độc quá tải lọc cho thận.

2.1.2. Kết hợp với Keto Acid:

Keto acid là Ketoanalogue, là thành phần của viên Ketosteril (Fresenius Kabi, Đức). Ketosteril được thế giới sử dụng từ năm 1982. Keto Acid là tiền chất không chứa Nitơ của Acid Amin, không chứa gốc amin $-NH_2$. Do vậy, Keto Acid sẽ không tạo ra chất thải chứa Nitơ, không tạo ra urê, và lấy đi gốc amin trong máu để chuyển ngược lại thành một Acid Amin nhờ phản ứng chuyển amin, điều này sẽ giúp giảm quá tải chất thải chứa nitơ trong máu, giảm urê huyết, giảm các biến chứng của ngộ độc urê huyết, giảm creatinin huyết và giảm tải cho thận.



Acid Amin được tạo ra từ Keto Acid sẽ giúp bù đắp lượng đạm thiếu hụt cho cơ thể do bệnh nhân phải ăn hạn chế đạm. Do vậy, dù cho bệnh nhân phải ăn giảm đạm rất khắt khe nhưng cơ thể vẫn không thiếu đạm. Bệnh nhân không bị suy dinh dưỡng đạm nếu tuân thủ tốt chế độ ăn giảm đạm và uống đủ liều Ketosteril. Các Keto Acid ở dưới dạng muối canxi, mỗi viên Ketosteril có chứa 50mg canxi, canxi sẽ đóng vai trò là một chất gắn kết phosphate, làm giảm phosphate huyết và góp phần cải thiện chứng loạn dưỡng xương do thận. Liều dùng được khuyến cáo là 1 viên/5kg cân nặng/ngày, chia làm 3 lần trong ngày, uống trong lúc ăn. Chế độ ăn hạn chế đạm kết hợp Ketoanalogue chỉ cung cấp từ 7-9mg phosphate/kg/ngày, do đó giúp tránh được những biến chứng của vấn đề tăng phosphate huyết như cường cận giáp, loãng xương, ngứa, tăng tiến triển suy thận...

Chính những cơ chế được nêu trên đã dẫn đến tác động của Liệu pháp Keto Acid là giúp bảo tồn chức năng thận, bảo vệ những nephron còn lại, bảo tồn chức năng thận tồn lưu, bảo vệ chức năng thận còn lại, do đó sẽ giúp cải thiện và duy trì vai trò của thận trong cơ thể như vai trò tổng hợp các nội tiết tố Erythropoietin giúp tăng tạo hồng cầu, tổng hợp vitamin D giúp tránh loãng xương, cho phép bệnh nhân uống được nhiều nước hơn, lượng nước tiểu tiểu ra nhiều hơn..., những tác động này đã lý giải tại sao liệu pháp Keto Acid trong nhiều nghiên cứu đã cho thấy lợi ích giúp tăng tạo hồng cầu và giảm liều Erythropoietin, giảm liều các thuốc điều trị gút như Allopurinol, giảm liều các thuốc lợi tiểu, thuốc huyết áp...

2.2. TÁC ĐỘNG CỦA LIỆU PHÁP KETO ACID TRÊN BỆNH NHÂN TIỀN LỘC MÁU

2.2.1. Vai trò của protein niệu trong tiến triển Bệnh Thận Mạn:

Trên người suy thận, protein niệu vừa là một marker chẩn đoán, vừa là một tác nhân gây bệnh. Mặt khác, nó còn là một dấu hiệu cho thấy thận bị phá hủy do tăng áp lực lọc và tăng huyết áp cầu thận. Có sự liên hệ chặt chẽ giữa protein niệu và mức độ thận bị phá hủy trên cả người có hoặc không có đái tháo đường. Những can thiệp nhằm làm giảm protein niệu như ăn hạn chế đạm hoặc

ACEI, ARB có tác động bảo vệ thận. Do vậy, khá là quan trọng để phân tích chế độ ăn Keto trên protein niệu⁽²⁾.

2.2.2. Vai trò của Liệu pháp Keto Acid trong làm giảm protein niệu:

Những chứng cứ mạnh mẽ cho thấy rằng nếu protein nạp cao sẽ làm gia tăng đạm niệu, trong khi hạn chế đạm nạp sẽ làm giảm đạm niệu. Hiệu quả của chế độ ăn hạn chế đạm kết hợp với Keto Acid trong điều trị đạm niệu đã được so sánh giữa năm 1993 và 2003 trong 4 nghiên cứu có đối chứng trên bệnh nhân có và không có đái tháo đường. Combe và cộng sự đã quan sát thấy protein niệu giảm hơn 50% trên 27 bệnh nhân suy thận không có đái tháo đường trong suốt 23 ± 10.6 tháng theo dõi năm 1993⁽³⁾. Barsotti và cộng sự đã điều trị 32 bệnh nhân Bệnh Thận Mạn đái tháo đường bằng chế độ ăn Keto vào năm 1998. Trong suốt 44.4 ± 37.2 tháng theo dõi, protein niệu trung bình hàng ngày lúc bắt đầu nghiên cứu là 4g đã giảm trung bình 3g⁽⁴⁾. Trong 2 nghiên cứu khác của Aparicio và Teplan trên bệnh nhân suy thận không có đái tháo đường, cho thấy hơn 50% protein niệu đã giảm trên cả 2 nghiên cứu⁽⁵⁾.

Một nghiên cứu mới hơn vào năm 2006 của tác giả Bonilla Aguirre và cộng sự, Mexico, nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, có đối chứng trên 67 người suy thận mạn đái tháo đường thực hiện trong 4 tháng. Nhóm LPD 0.6g protein/kg/ngày kết hợp Ketosteril 1 viên/5kg/ngày so sánh đối chứng với nhóm LPD 0.6g protein/kg/ngày không kết hợp với Ketosteril. Kết quả cho thấy nhóm LPD + Ketosteril giúp giảm albumin niệu và $\beta 2$ microglobulin niệu tốt hơn so với nhóm LPD không kết hợp Ketosteril. Kết quả nghiên cứu này đặt ra giả thuyết rằng Liệu Pháp Keto Acid có khả năng giúp tăng tái hấp thu ống thận nên giúp giảm đạm niệu⁽⁶⁾.

2.3. LIỆU PHÁP KETO ACID GIÚP TRÌ HOÃN LỘC MÁU TRÊN BỆNH NHÂN SUY THẬN GIAI ĐOẠN MUỘN

Nghiên cứu của Combe và cộng sự năm 1993 tại Pháp, áp dụng chế độ ăn rất giảm đạm 0.3g protein/kg/ngày kết hợp với Keto Acid, liều 1 viên Ketosteril/5kg cân nặng, trên 27 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn muộn có GFR $< 15.7 \pm 5.3$ ml/phút, kết quả cho thấy mức giảm GFR trung bình chỉ khoảng 0.08 ± 0.22 ml/phút/tháng. Nghiên cứu cho thấy Liệu Pháp Keto Acid giúp trì hoãn lọc máu hiệu quả ngay cả khi suy thận giai đoạn muộn. Điều này có thể giải thích rằng nồng độ chất độc urê trong huyết thanh thấp đã tác động tốt đến chức năng thận và làm chậm tiến triển suy thận⁽³⁾.

Trong nghiên cứu năm 1999 của Walser, Hoa Kỳ, chỉ định thay thế thận (lọc máu hay ghép thận) thường bắt đầu khi suy thận giai đoạn cuối với GFR < 10 ml/phút cho người không có đái tháo đường và GFR < 15 ml/phút cho người có đái tháo đường. Tuy nhiên, để trì hoãn lọc máu trên những đối tượng bệnh nhân này, Walser đã thực hiện một nghiên cứu trên 76 bệnh nhân có các tiêu chí GFR nêu trên và điều trị bảo tồn thận sử dụng Liệu Pháp Keto Acid, áp dụng chế độ ăn rất giảm đạm 0.3g protein/kg/ngày (không có đạm động vật) kết hợp với Keto Acid. Khi suy thận tiến triển đến mức GFR khoảng 5.6ml/phút thì mới bắt đầu lọc máu. Nghiên cứu ghi nhận khoảng thời gian trì hoãn lọc máu trung bình khoảng 1 năm, và ngoạn mục hơn nữa là có 16% bệnh nhân trì hoãn lọc máu được 2 năm với mức GFR giảm mỗi năm chỉ khoảng 1ml/phút. Nghiên cứu này đã chứng minh một cách thuyết phục rằng suy thận mạn giai đoạn cuối GFR < 10 ml/phút với người không có đái tháo đường hoặc GFR < 15 ml/phút với người có đái tháo đường có thể được trì hoãn lọc máu an toàn bằng Liệu Pháp Keto Acid và theo dõi chặt chẽ, không cần lọc máu trong khoảng 1 năm và không bị suy dinh dưỡng⁽⁷⁾.

Một nghiên cứu vào năm 2007 của Brunori và cộng sự được thực hiện tại Ý, theo dõi trong 26.5 tháng, trên nhóm bệnh nhân đặc biệt là 112 người già suy thận giai đoạn cuối hơn 70 tuổi không có đái tháo đường, mức lọc cầu thận suy giảm trầm trọng với GFR từ 5 – 7ml/phút (0.08 – 0.12 ml/giây), được chia đều ngẫu nhiên vào 2 nhóm: Nhóm chế độ ăn rất giảm đạm VLPD 0.3g

protein/kg/ngày (không có đạm động vật) kết hợp với Ketoanalogue 1 viên/5kg/ngày so sánh với nhóm đối chứng là nhóm lọc máu. Cơ sở của việc áp dụng VLPD + Keto Acid trên người suy thận trầm trọng như nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này là: mức lọc cầu thận có chỉ định lọc máu theo các guideline khuyến cáo là GFR <10ml/phút; tuy nhiên ngưỡng GFR này có thể giảm đến mức tối thiểu là 6ml/phút nếu tình trạng dinh dưỡng tốt, huyết áp được kiểm soát tốt, và không xuất hiện biểu hiện lâm sàng của tăng urê huyết. Trong thực tế lâm sàng, có đến ¼ số bệnh nhân chỉ bắt đầu lọc máu khi GFR suy giảm dưới 5ml/phút. Trở lại với nghiên cứu của Brunori, bệnh nhân ở nhóm Keto Acid sẽ được chuyển sang lọc máu nếu có biến chứng suy dinh dưỡng, quá tải dịch, tăng kali huyết, triệu chứng độc urê huyết. Đánh giá kết quả dựa trên tỉ lệ tử vong, nhập viện và dấu hiệu chuyển hóa. Kết quả cho thấy nhóm Keto có thời gian trì hoãn lọc máu trung bình là 10.7 tháng. Sau đó, có 40 bệnh nhân ở nhóm Keto chuyển sang lọc máu vì quá tải dịch hoặc tăng kali huyết. Xét về tỉ lệ tử vong ở 2 nhóm, nhóm lọc máu tử vong 55%, nhóm Keto tử vong 50%. Tỉ lệ sống còn 1 năm là 83.7% ở nhóm lọc máu so với 87.3% ở nhóm Keto. Tỉ lệ nhập viện và số ngày nằm viện ở nhóm Keto thấp hơn đáng kể so với nhóm lọc máu. Kết luận của nghiên cứu này là: những bệnh nhân lớn tuổi thỏa các tiêu chí như trong nghiên cứu nếu theo đuổi được VLPD + Keto Acid thì có thể trì hoãn lọc máu an toàn khoảng 1 năm mà không gây tăng nguy cơ tử vong hay nhập viện. Trên bệnh nhân can thiệp muộn, khi lọc máu chưa phải là khẩn cấp, liệu pháp Keto Acid cho phép thời gian để tạo đường mạch máu vĩnh viễn và chờ đến khi thuận thực. Cách này sẽ giúp tránh việc sử dụng catheter mạch máu trung tâm mà thường gây ra biến chứng nhiễm trùng hoặc huyết khối. Đối với những bệnh nhân từ chối lọc máu thì liệu pháp Keto Acid sẽ hữu ích cho họ⁽⁸⁾.

Một nghiên cứu gần đây vào năm 2012 của nhóm Vincenzo Bellizzi và cộng sự tại Ý cũng thực hiện trên nhóm người già suy thận lớn tuổi với GFR giảm nghiêm trọng chỉ còn từ 5 – 7ml/phút áp dụng VLPD + Keto Acid, kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các nhóm nghiên cứu khác, Liệu Pháp Keto Acid giúp trì hoãn lọc máu được khoảng 1 năm mà không gia tăng nguy cơ tử vong hay nhập viện⁽⁹⁾.

3. TÁC ĐỘNG TRÌ HOÃN LỌC MÁU CỦA CHẾ ĐỘ ĂN HẠN CHẾ ĐẠM KẾT HỢP KETO ACID SO SÁNH VỚI CHẾ ĐỘ ĂN HẠN CHẾ ĐẠM KẾT HỢP ACID AMIN THIẾT YẾU (EAA) TRÊN NGƯỜI MẮC BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN MUỘN.

Trong những thập niên trước đây, khi chưa có Keto Acid thì để điều trị bệnh thận mạn người ta sử dụng chế độ ăn hạn chế đạm bổ sung thêm Acid amin thiết yếu. Tuy nhiên, chế độ ăn này sau đó đã bộc lộ những nhược điểm khi có nghiên cứu chỉ ra rằng chế độ ăn này thậm chí làm tốc độ suy thận tiến triển nhanh hơn so với chế độ ăn hạn chế đạm không được bổ sung Acid amin thiết yếu. Lí do chính khiến tốc độ suy thận tiến triển nhanh khi áp dụng chế độ ăn hạn chế đạm bổ sung Acid amin thiết yếu là vì trong công thức của Acid amin vẫn còn gốc amin (-NH₂) nên khi vào cơ thể sẽ làm tăng chất thải chứa Nitơ như urê... Mặt khác, Acid amin thiết yếu vẫn chứa gốc amin nên không xảy ra phản ứng chuyển amin để nhận gốc -NH₂ trong máu, do đó không thể làm giảm urê máu, nên không cải thiện được các triệu chứng của độc tính urê máu cao, mà trái lại còn có khả năng tăng độc tính urê máu vì nạp thêm gốc -NH₂ chứa Nitơ vào cơ thể.

Khái niệm khử đi gốc amin -NH₂ trong công thức của Acid amin đã ra đời từ đó và Ketoanalogue đã được phát minh ra, đó chính là Keto Acid dưới dạng muối Canxi.

Nhiều nghiên cứu sau đó đã được thực hiện để so sánh khả năng trì hoãn lọc máu của chế độ ăn rất giảm đạm VLPD + Keto Acid so với VLPD + Acid Amin thiết yếu. Nghiên cứu của Schmicker và cộng sự được thực hiện vào năm 1986 tại Thụy Sĩ trên 119 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn muộn với mức creatinin huyết lúc bắt đầu nghiên cứu là 8.3 ± 2.1 mg/dl, chia thành 2 nhóm ăn rất giảm đạm VLPD 0.4g protein/kg/ngày và kết hợp với hoặc Keto Acid hoặc Amino Acid thiết yếu. Đánh giá kết quả tiến triển suy thận dựa vào khoảng thời gian mức creatinin huyết tăng

lên đến 10mg/dl. Nhóm VLPD + Keto Acid được so sánh đối chứng với nhóm VLPD + Acid amin thiết yếu. Kết quả nghiên cứu cho thấy creatinin huyết ở nhóm VLPD + Keto Acid tăng chậm hơn nhóm VLPD + Acid amin thiết yếu, tốc độ trì hoãn lọc máu ở nhóm Keto Acid tốt hơn so với nhóm Acid Amin thiết yếu, với mức trì hoãn lọc máu trung bình khoảng 19 tháng. Nghiên cứu chỉ ra rằng tốc độ tiến triển suy thận trên nhóm “ăn rất giảm đạm kết hợp với Keto Acid” chậm hơn so với nhóm “ăn rất giảm đạm kết hợp với Acid amin thiết yếu”. Rõ ràng là “Chế độ ăn rất giảm đạm kết hợp với Acid amin thiết yếu” làm tốc độ tiến triển suy thận tăng nhanh hơn⁽¹⁰⁾.

Một nghiên cứu khác của Walser và cộng sự, năm 1993 tại Hoa Kỳ, trên 21 bệnh nhân suy thận giai đoạn muộn 4 và 5, cho thấy tốc độ tiến triển suy thận ở nhóm VLPD + Acid amin thiết yếu tăng nhanh hơn gấp 4.7 lần so với nhóm VLPD + Keto Acid. Với cách tính tốc độ tiến triển bệnh từ lúc bắt đầu nghiên cứu với GFR từ 10 - 28 ml/phút cho đến khi GFR suy giảm còn 6ml/phút. GFR = 6ml/phút là giá trị đặc trưng của việc bắt đầu lọc máu. Nghiên cứu này đã chỉ ra rằng nhóm Keto acid đã giúp trì hoãn lọc máu trong nhiều năm. Nghiên cứu đã không đưa ra được bất kỳ tia sáng nào về hiệu quả của việc bổ sung Acid amin thiết yếu trong làm chậm tiến triển của suy thận.

Cũng vào năm 1993, tại Hoa Kỳ, một nhóm nghiên cứu khác của Masud và cộng sự cũng đã tiến hành các nghiên cứu tương tự và đã kết luận rằng VLPD + Keto Acid giúp làm chậm tiến triển suy thận khi được so sánh với nhóm VLPD + Acid Amin thiết yếu, cho thấy lợi ích của Keto Acid vượt trội hơn so với Acid Amin thiết yếu.

Nhóm nghiên cứu Teschan và cộng sự tại Hoa Kỳ đã phân tích nghiên cứu B trong nghiên cứu MDRD vào năm 1998 trên 66 người suy thận giai đoạn muộn 4 và 5 với mức GFR từ 7.5 – 24ml/phút trong 16 tháng. Chia làm 3 nhóm, nhóm VLPD 0.28g protein/kg/ngày + Keto Acid, so sánh đối chứng với 2 nhóm khác là VLPD 0.28g protein/kg/ngày + Acid amin thiết yếu và nhóm LPD 0.575g protein đơn thuần không được bổ sung gì cả. Kết quả nghiên cứu cho thấy mức giảm GFR trung bình ở 3 nhóm như sau : nhóm VLPD + Keto Acid có GFR giảm 0.250ml/phút/tháng; nhóm VLPD + Acid amin thiết yếu có GFR giảm 0.533ml/phút/tháng; nhóm LPD có GFR giảm 0.394250ml/phút/tháng. Như vậy, nhóm Keto Acid có GFR giảm chậm nhất. Nhóm Acid amin thiết yếu có GFR giảm nhanh nhất, nhanh hơn cả nhóm chỉ ăn giảm đạm đơn thuần mà không bổ sung gì cả. Nghiên cứu chỉ ra rằng chế độ ăn rất giảm đạm kết hợp Keto Acid giúp làm chậm lại sự tiến triển của suy thận tốt hơn so với nhóm được bổ sung Acid amin thiết yếu. Nhóm làm tốc độ suy thận tiến triển nhanh nhất là nhóm ăn rất giảm đạm bổ sung Acid amin thiết yếu⁽¹¹⁾.

Chính vì những chứng cứ rõ ràng về vấn đề VLPD + Acid amin thiết yếu không làm giảm tốc độ suy thận mà trái lại có thể làm tăng tiến triển suy thận, nên ngày nay, cách điều trị này đã không còn được sử dụng nữa. Thay vào đó, Liệu Pháp Keto Acid được sử dụng để trì hoãn lọc máu ngay cả khi bệnh thận mạn đã vào giai đoạn muộn.

4. LIỆU PHÁP KETO ACID CÓ AN TOÀN KHÔNG ?

Có nhiều chứng cứ mạnh mẽ chứng minh rằng Liệu Pháp Keto Acid là an toàn về lâu dài, giúp tăng tỉ lệ sống còn khi vào giai đoạn lọc máu trên dân số chung của Bệnh Thận Mạn.

Một nghiên cứu tại Hoa Kỳ, của nhóm Coresh năm 1995, ghi nhận theo sổ bộ Mỹ, nếu bệnh nhân không sử dụng liệu pháp Keto Acid trước khi lọc máu thì sau khi tiến vào lọc máu, tỉ lệ tử vong ở năm thứ 3 là khoảng 15%. Trong khi nếu được sử dụng Liệu Pháp Keto Acid thì sau khi tiến vào lọc máu, tỉ lệ tử vong rất thấp, chỉ khoảng 5% sau 3 năm lọc máu⁽¹²⁾.

Tương tự, một nghiên cứu khác của nhóm Chauveau, Pháp, gần đây, năm 2009 trên 203 bệnh nhân cho thấy áp dụng VLPD + Keto Acid trước lọc máu thì sau khi tiến vào lọc máu, không có tác động bất lợi nào xảy ra, tình trạng dinh dưỡng tốt, thể trọng và albumin huyết được duy trì. Theo sổ bộ Pháp ghi nhận, tỉ lệ sống còn trên nhóm bệnh nhân ghép thận mà trước ghép có sử dụng Liệu Pháp Keto Acid thì cao hơn nhóm không sử dụng. Nếu trước lọc máu bệnh nhân không được

áp dụng Liệu Pháp Keto Acid thì sau khi tiến vào lọc máu, tỉ lệ sống còn sẽ là 63%. Nếu trước lọc máu bệnh nhân được áp dụng Liệu Pháp Keto Acid thì sau khi tiến vào lọc máu, tỉ lệ này sẽ tăng lên 76%⁽¹³⁾.

Thêm một chứng cứ thuyết phục khác về tính an toàn của Liệu Pháp Keto Acid mới được công bố gần đây trên nhóm bệnh nhân đặc biệt là bệnh nhân mắc Bệnh Thận Mạn đang mang thai. Nghiên cứu của nhóm Piccoli, năm 2011, có thể thấy rằng, chế độ ăn giảm đạm kết hợp với Keto Acid đã mang lại hiệu quả một cách an toàn trong việc làm chậm tiến triển bệnh thận trong thai kỳ – vốn là khoảng thời gian có tác động đáng kể đối với bệnh thận; đồng thời vẫn đảm bảo chế độ dinh dưỡng cho thai phát triển. Nghiên cứu này cho thấy ăn giảm đạm kết hợp Ketosteril rất hiệu quả và an toàn, không gây suy dinh dưỡng, ngay cả trên người mang thai và thai nhi⁽¹⁴⁾.

5. TUYÊN BỐ ĐỒNG THUẬN QUỐC TẾ NĂM 2012 VỀ LIỆU PHÁP KETO ACID TRONG BỆNH THẬN MẠN TRƯỚC LỌC MÁU⁽¹⁵⁾:

Tuyên bố đồng thuận về Liệu pháp Keto Acid đạt được giữa các chuyên gia Thận học hàng đầu thế giới trong ngành Thận Học tại một hội thảo năm 2012 có nội dung như sau:

Chế độ ăn giảm đạm bổ sung Keto Acid nên được xem là một bước tiếp cận chính trong điều trị Bệnh Thận Mạn với những lợi ích sau đây:

- Giảm độc tố urê huyết
- Giảm protein niệu
- Ngăn chặn suy dinh dưỡng
- Cải thiện chuyển hóa canxi-phosphat, cải thiện chứng cường cận giáp
- Cải thiện nhạy Insulin
- Cải thiện lipid huyết
- Giúp kiểm soát huyết áp tốt hơn
- Trì hoãn lọc máu để điều trị các triệu chứng urê huyết
- Làm chậm tiến triển của Bệnh Thận Mạn
- Cải thiện chất lượng cuộc sống

Liệu Pháp Keto Acid:

- Ăn giảm đạm 0.3/0.4 đến 0.6g protein/kg/ngày, tùy thuộc vào giai đoạn Bệnh Thận Mạn (giai đoạn từ 3 đến 5).
- Bổ sung Keto Acid (Ketosteril, Fresenius Kabi, Đức) với liều 1 viên/5kg cân nặng/ngày (0.1g/kg/ngày)
- Năng lượng từ 30 – 35 kcal/kg/ngày
- Phosphat từ 5 – 7 mg/kg/ngày (<800mg/ngày)
- Natri < 2g/ngày
- Vitamin và khoáng chất (vd: sắt)

Liệu pháp Keto Acid nên được xem xét cho những bệnh nhân Bệnh

Giai đoạn	Mức lọc cầu thận GFR (ml/phút/1.73m²)	Protein nhập hàng ngày	Ketosteril
1	≥ 90	Chế độ ăn đạm bình thường (khuyến cáo 0.8g protein/kg/ngày)	Không yêu cầu
2	60 - 89	Chế độ ăn đạm bình thường (khuyến cáo 0.8g protein/kg/ngày)	Không yêu cầu

Thận Mạn có hoặc không có đái tháo đường theo phác đồ sau đây:

3	30 - 59		
	45 – 59 (có tăng creatinin huyết)	Chế độ ăn đạm bình thường (khuyến cáo 0.8g protein/kg/ngày)	Không yêu cầu
	30-44 (có tăng creatinin huyết)	Giảm đạm 0.6/0.7g protein/kg/ngày	Tùy chọn: 1 viên/5kg/ngày (tùy theo giá trị sinh học của protein)
4	15 – 29 (có tăng creatinin huyết)	Giảm đạm: 0.6g protein/kg/ngày	Tùy chọn: 1. 1 viên/5kg/ngày (tùy theo giá trị sinh học của protein)
		0.3-0.4g protein/kg/ngày	2. 1 viên/5 kg/ngày
5	< 10 – 15 (chưa lọc máu)	Giảm đạm: 0.6g protein/kg/ngày	Tùy chọn: 1. 1 viên/5kg/ngày (tùy theo giá trị sinh học của protein)
		0.3-0.4g protein/kg/ngày	2. 1 viên/5 kg/ngày

6. KẾT LUẬN

Liệu Pháp Keto Acid đã được sử dụng rộng rãi tại nhiều nước trên thế giới để điều trị bảo tồn Bệnh Thận Mạn, đây là liệu pháp an toàn, hiệu quả, tiết kiệm hơn rất nhiều so với lọc máu hoặc ghép thận. Bên cạnh lợi ích làm chậm sự tiến triển của Bệnh Thận Mạn, giúp trì hoãn lọc máu ngay cả khi suy thận ở giai đoạn muộn, nhiều lợi ích to lớn khác cũng đã được chứng minh. Trong khuôn khổ bài viết tổng quan này, chỉ xét đến khía cạnh lợi ích trì hoãn lọc máu của Liệu Pháp Keto Acid trên người mắc Bệnh Thận Mạn ở giai đoạn muộn, những lợi ích khác của Liệu Pháp này xin được bàn luận vào dịp khác. Liệu Pháp Keto Acid đóng vai trò rất quan trọng trong bối cảnh tình hình Bệnh Thận Mạn ngày càng gia tăng nhanh chóng dẫn đến nguy cơ bội chi ngân sách BHYT phải trả cho lọc máu. Nếu Bệnh Thận Mạn được phát hiện sớm và điều trị bảo tồn thận ngay từ những giai đoạn sớm sẽ giúp giảm đáng kể số lượng bệnh nhân tiến vào lọc máu và do đó giúp giảm gánh nặng chi phí cho điều trị lọc máu.

Tài liệu tham khảo:

1. William Mitch, USA: Editorial. Introduction and Goals of International AB Meetings. American Journal of Nephrology, Vol 25, Suppl 1, 2005, p 5.
2. Gabor Zakar, Hungary: Basics of the amino acid/keto acid therapy and the role of ketodiet in the treatment of chronic renal disease, 2013, p 22.
3. C. Combe, France: Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure, 1993, Nephrol Dial Transplant (1993) 8: 412 – 418.
4. Barsotti G, Guiducci A, Ciardella F, Giovannetti S: Effect of renal nutrition of a low nitrogen diet supplemented with EAA and Ketoanalogue and of HD and free protein supply in patients with chronic renal failure. Nephron 27: 113-117, 1981.

5. V. Teplan, Czech Republic: Enhanced Metabolic Effect of Erythropoietin and Keto Acids in CRF Patients on Low-Protein Diet: Czech Multicenter Study, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 41, No 3, Suppl 1 (March), 2003: pp S26-S30.
6. Bonilla Aguirre, Mexico: Level of β_2 Microglobulin in Urine of Patients with Diabetic Nephropathy and CKD Treated with a Low Protein Diet and Ketosteril. *American Journal of Nephrology* 2006; 26 (supplement 1): p 20-21.
7. Mackenzie Walser, USA: Can Renal Replacement Be Deferred by a Supplemented Very Low Protein Diet? *Journal American Society Nephrology* 10: 110-116, 1999
8. Giuliano Brunori, Italy: Efficacy and Safety of a Very-Low-Protein Diet When Postponing Dialysis in the Elderly: A Prospective Randomized Multicenter Controlled Study. *Am J Kidney Dis* 49:569-580. © 2007 by the National Kidney Foundation, Inc.
9. Vincenzo Bellizzi, Italy: Long-term Outcome of Patients Following a Very Low Protein Diet Supplemented With Keto/Amino Acids During the Predialysis Period. *Journal of Renal Nutrition*, Vol 22, No 2S (March), 2012: pp S7-S8
10. Schimicker, Thụy Sĩ: Influence of Low Protein Diet supplemented with Amino Acids and Keto Acid on the progression of Chronic Renal Failure. *Contr Nephrol*, 53, 121-127, 1986
11. Teschan, USA: Effect of a keto acid-amino acid – supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study, *Clinical Nephrology*. Vol 50, No. 5 – 1998(273-283)
12. Coresh J., USA: Survival: on Dialysis Among Chronic Renal Failure Patients Treated With a Supplemented Low Protein Diet Before Dialysis. *J Am. Soc. Nephrol.* 1995; 6: 1379 – 1385.
13. Chauveau P, Pháp: Long-term Outcome On Renal Replacement Therapy In Patients Who Previously Received a Keto acid – Supplemented Very Low Protein Diet. *Am J Clin Nutr* 2009, 90: 969
14. Piccoli, Italy: Vegetarian supplemented low protein diet. A safe option for pregnant CKD patients: report of 12 pregnancies in 11 patients. *Nephrol Dial Transplant* , 2011, 26: 196-205
15. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecker T, Fouque D, Garneata L, Shanyan Lin, William Mitch, Vladimir Teplan, Zakar G, Xueqing Yu: Consensus Statement. Keto Acid Therapy in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients: Final Consensus. *Journal of Renal Nutrition*, Vol 22, No 2S (March), 2012: pp S22-S2.