

VAI TRÒ CỦA FGF23 TRONG RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN

Nguyễn Hữu Vũ Quang, Võ Tam
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (FGF23) là yếu tố điều hòa chủ chốt trong chuyển hóa phospho mà các ảnh hưởng của nó trên những bệnh nhân bệnh thận mạn (CKD) mới được đánh giá đúng trong thời gian gần đây. Các nghiên cứu gần đây về hormone phosphat niệu này đã mở ra những con đường mới trong điều hòa muối khoáng ở cả những người có chức năng thận bình thường và những bệnh nhân bệnh thận mạn. Trong khi những tác dụng của FGF23 lên chuyển hóa muối khoáng ở CKD tỏ ra tương tự với những tác dụng của nó trên người có chức năng thận bình thường, sự gia tăng nồng độ protein ở quần thể CKD có liên quan với sự tiến triển bệnh thận, đã làm thay đổi mô học xương và làm gia tăng tỉ lệ tử vong, sự gia tăng đó chưa được kiểm định trong quần thể chung. Do vậy, sự khác biệt tiềm ẩn trong chuyển hóa FGF23 cùng với sự gia tăng nồng độ được thấy trong bệnh nhân CKD và, mặc dù cơ chế sinh bệnh học phần lớn vẫn chưa được làm rõ, sự gia tăng nồng độ FGF23 này đóng góp vào những biến cố chính của CKD cả người lớn và trẻ em.

Từ khóa: FGF23, bệnh thận mạn

Abstract

THE ROLE OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF 23) IN THE MINERAL AND BONE DISORDER (MBD) OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Nguyen Huu Vu Quang, Vo Tam
Hue University of Medicine and Pharmacy

Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a key regulator of phosphorus metabolism whose effects in patients with chronic kidney disease (CKD) have only recently begun to be appreciated. Recent study of this phosphaturic hormone has revealed new path-ways of mineral regulation in both individuals with normal kidney function and in patients with CKD. While the effects of FGF23 on mineral metabolism in CKD appears to be similar to its effects in individuals with normal kidney function, elevated levels of the protein in the CKD population have also been linked to kidney disease progression, altered skeletal histology, and increased mortality rates, relationships that have not been examined in the general population. Thus, potential differences in FGF23 metabolism accompany the elevated levels found in CKD patients and, although the exact pathophysiological consequences remain mostly unknown, elevated FGF23 levels appear to contribute to major complications of CKD that plague both adults and children.

Key words: FGF23, chronic kidney

1. GIỚI THIỆU

Bệnh thận mạn làm mất khả năng duy trì sự cân bằng trao đổi khoáng chất dẫn đến những thay đổi về sinh hóa trong máu, thay đổi chuyển hóa ở xương và canxi hóa mạch máu gia tăng tỷ lệ bệnh tật và tử vong. Câu hỏi cần phải được giải quyết ở đây là yếu tố nào để giúp nhận biết giai đoạn sớm nhất của các rối loạn khoáng xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn

cho đến bây giờ vẫn chưa được sự trả lời thỏa đáng.

Gần đây, FGF-23 là yếu tố được chứng minh là làm giảm khả năng bài tiết Phosphat ở thận và nồng độ FGF-23 máu gia tăng gắn liền với giảm độ thanh thải thận đối với FGF-23. Liệu pháp Vitamin D dùng để điều trị bệnh nhân tăng hormone PTH ở bệnh thận mạn được chỉ định khi nồng độ FGF-23 tăng. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy gia tăng nồng

độ FGF-23 máu liên quan đến sự biến đổi của nồng độ $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D, mà chất này là một chất trung gian thứ phát cường cận giáp.

2. SINH LÝ FGF23

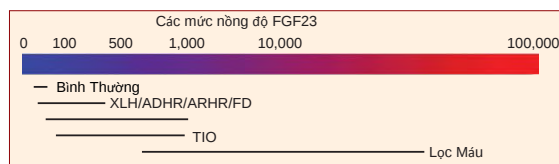
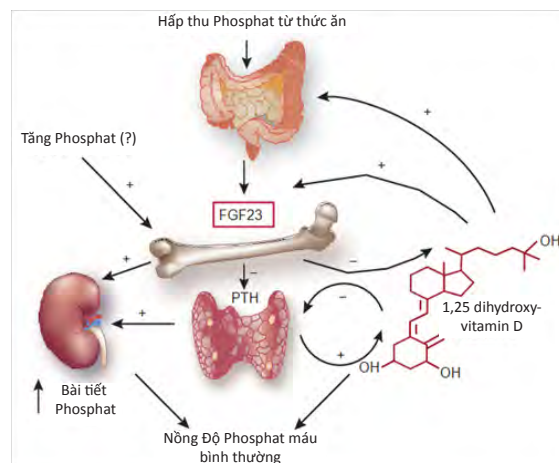
Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF) ở động vật có vú bao gồm 22 protein, liên quan cấu trúc với những chức năng khác nhau trong việc hình thành mạch máu, tái cấu trúc mô và điều khiển hệ thần kinh; FGF dưới nhóm FGF19 (gồm FGF19, FGF21 và FGF23) là những yếu tố điều hòa chuyển hóa. FGF23 được biểu hiện trong nhiều loại mô, mặc dù phần lớn của tuần hoàn FGF23 bắt nguồn từ tế bào xương và tạo cốt bào trong xương. Sự thoái hóa của phân tử FGF23 dựa trên sự ly giải protein ở giữa Arginin 179 và Serine 180 và sự tạo thành 2 mảnh bất hoạt. Protein FGF23 nguyên vẹn kết hợp với những receptor FGF khác nhau, bao gồm FGFR1, FGFR3, FGFR4. Tuy nhiên, chỉ FGFR1 làm trung gian tác dụng của FGF23 lên chuyển hóa muối khoáng. Thực vậy, một đồng receptor khác, Klotho, được bộc lộ ở tế bào ống lượn xa của thận, ở tuyến cận giáp, và ở trong tế bào biểu mô của đám rối màng mạch, biến đổi FGFR1C thành một receptor cho FGF23 và nó cần thiết cho những tác dụng đặc hiệu của FGF23. Thiếu hụt Klotho và thiếu hụt FGF23 có thể biểu hiện kiểu hình giống nhau, sự ức chế Klotho loại bỏ tác dụng của FGF23 lên những mô đích.

Hiểu biết về mặt sinh lý học của FGF23 đầu tiên được xác định ở người bị chứng bệnh còi xương mắc phải và di truyền, mà sự gia tăng nồng độ protein này kèm theo sự rối loạn tái hấp thu phosphate ở ống thận, giảm phosphate máu, nồng độ thấp của $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D, và sự suy giảm khoáng hóa xương (còi xương hoặc loãng xương).

Sự gia tăng nồng độ FGF23 trong tuần hoàn là cần thiết và đầy đủ để lý giải cho những bất thường khi truyền FGF23 vào những con chuột có chức năng thận bình thường gây nên sự tiêu tốn phosphate ở thận và ức chế trực tiếp hoạt động của 1α hydroxylase, trong khi những thiếu hụt hoàn toàn chức năng FGF23 gây ra kiểu hình ngược lại. Thật vậy, những bệnh nhân với những thể di truyền của sự vô hóa u, gây ra bởi cả những khiếm khuyết trong GALNT3, một protein liên quan với O-glycosyl hóa FGF23 sau dịch mã, hoặc bởi những đột biến gây mất ổn định trong chính phân tử FGF23 đã làm gia tăng năng suất tuần hoàn của calcitriol, mặc dù tăng phosphate máu và tăng calci máu. Gần đây hơn, FGF23 đã được chỉ ra là đã điều hòa chuyển hóa PTH, việc ức chế bài tiết PTH bởi FGF23 ở trong

cả ống nghiệm và trên cơ thể.

Ở những người có chức năng thận bình thường, FGF23 điều hòa bởi cả phospho và vitamin D, sự gia tăng một cách bền vững phospho trong thực phẩm có liên quan với sự gia tăng FGF23 và giảm $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D. Trong khi, sự giới hạn phospho trong thực phẩm làm đảo ngược xu hướng này. Sự gia tăng FGF23 trong một đáp ứng điển hình xảy ra trong khoảng vài ngày. Các thay đổi sớm nhất trong FGF23 được quan sát thấy 8 giờ sau khi uống liều tải phosphate dưới mức sinh lý, nó kích thích làm gia tăng nhanh chóng nồng độ FGF23. Ở cả động vật và người, khi sử dụng $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D cũng làm gia tăng nồng độ FGF23 trong tuần hoàn qua trung gian bởi những yếu tố đáp ứng vitamin D được định vị trên gen FGF23. Nồng độ hormone cận giáp cũng kích thích biểu hiện FGF23 mặc dù điều này ảnh hưởng trực tiếp hoặc qua trung gian $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D vẫn còn được thiết lập.



Đặc điểm chuyển hóa nguyên và thứ phát trong hội chứng tăng FGF23					
	FGF23	Serum Pi	Urinary Pi	1,25D	PTH
1° FGF23 Excess	↑↑↑	↓	↑	↓	Variable
2° FGF23 Excess	↑↑↑	↔/↑	↑	↓↓	↑↑

Hình.1. Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (FGF23) quy định nồng độ phosphate trong huyết thanh trong vòng một phạm vi hẹp bất chấp sự biến động lớn về chế độ ăn uống thông qua một loạt các vòng phản hồi âm tính (feedback) nội tiết liên quan đến $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}$ ($1,25\text{D}$), PTH, bài tiết

phosphate niệu, và hấp thụ photpho trong chế độ ăn uống. Sự tiết FGF23 bởi osteocytes chủ yếu là kích thích (+) bằng cách tăng lượng phospho trong khẩu phần, tiếp xúc với 1,25D, và có thể, bằng cách tăng nồng độ phosphate trong huyết thanh; FGF23 bị ức chế (-) bằng chế độ ăn uống lượng photpho thấp, giảm phosphate huyết, và mức 1,25D thấp. FGF23 gắn thụ thể FGF có ái lực cao nhất trong sự hiện diện của các đồng thụ thể Klotho. Trong ống lượn gần thận, FGF23 tăng bài tiết ràng buộc phosphate niệu bằng cách điều tiết giảm biểu hiện của đồng vận chuyển Natri Photpho trong lòng ống thận, Napi-2a và Napi-2c. Ngoài ra, FGF23 ức chế tiết PTH và ức chế 25-hydroxyvitamin D-1- α -hydroxylase dẫn đến giảm nồng độ của 1,25D lưu hành. Giảm nồng độ 1,25D, lần lượt, hấp thụ photpho tại ruột giảm và tăng phóng thích hóc môn tuyến cận giáp từ sự ức chế phản hồi, do đó làm tăng lưu thông PTH, mà hơn nữa tăng cường đào thải phosphate niệu. Các tác dụng trực tiếp của FGF23 trên khoáng hóa xương và các cơ quan khác ít rõ ràng. Hình chèn trên minh họa phổ các cấp FGF23 có thể được quan sát thấy trong điều kiện bình thường và trong một loạt các hội chứng FGF23 dư thừa. Nồng độ FGF23 lưu hành từ 10 đến 20 lần trên mức bình thường (~ 30-60RU/mL sử dụng một khảo nghiệm C-terminal FGF23) ở những bệnh nhân với hội chứng còi xương giảm photphat máu di truyền, bao gồm giảm phosphate máu liên kết với nhiễm sắc thể giới tính X (XLH), tính trạng trội còi xương giảm photphat máu (ADHR), tính trạng lặn còi xương giảm photphat máu (ARHR), và chứng loạn sản xơ (FD). Trong khi mức FGF23 thường cao hơn ở những bệnh nhân có khối u gây ra loãng xương (TIO), mức cao nhất được gặp ở những bệnh nhân bị bệnh thận và đặc biệt là những người chạy thận nhân tạo, mà nồng độ có thể đạt hơn 1000 lần so với mức bình thường. Hình chèn dưới minh họa sự khác biệt về đặc điểm chuyển hóa chất của hội chứng FGF23 dư thừa tiên phát, chẳng hạn như các bệnh di truyền và TIO, so với hội chứng FGF23 dư thừa thứ phát, chẳng hạn như bệnh thận. Ngoài các mức độ nghiêm trọng của tăng FGF23, sự khác biệt tiên phát là mức phosphat huyết thanh (Pi) từ bình thường đến cao ở bệnh nhân có bệnh thận so với giảm photphat huyết, mà không phải những hội chứng di truyền. Mặc dù biến thiên, mức 1,25D có xu hướng thấp và PTH cao hơn ở những bệnh nhân có bệnh thận so với hội chứng di truyền. Phân xuất bài tiết của phosphate niệu cao ở cả bệnh thận trước lọc máu và các rối loạn giảm photphat máu huyết di truyền.

3. FGF23 VÀ CHUYỂN HÓA MUỐI KHOÁNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN

Nồng độ FGF23 trong tuần hoàn gia tăng tuần tiến theo sự suy giảm chức năng thận. Một vài cơ chế giải thích đã được đưa ra. Bao gồm giảm bài tiết phosphate thận và giảm độ thanh thải FGF23. Liệu pháp vitamin D được sử dụng phổ biến để điều trị tăng PTH ở bệnh nhân CKD cũng có thể làm gia tăng nồng độ FGF23 nhưng nồng độ FGF23 gia tăng ở CKD ngay cả khi không điều trị. Bằng chứng gần đây cho thấy sự gia tăng trong tuần hoàn FGF23 liên quan với giảm 1,25 (OH) $_2$ vitamin D và, do đó, có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển ban đầu của cường cận giáp thứ phát. Trong một phân tích cắt ngang 80 bệnh nhân trưởng thành bị bệnh thận mạn giai đoạn 1-4, mức FGF23 liên quan độc lập với giảm chức năng thận, và mức độ protein tăng trước những bất thường canxi, photpho hoặc PTH trong huyết thanh được biểu hiện rõ. Trong nhóm những bệnh nhân, giá trị FGF23 tăng có liên quan với nồng độ thấp 1,25 (OH) $_2$ vitamin D, độc lập với độ lọc cầu thận và nồng độ phosphate trong huyết thanh. Hơn thế nữa, tăng FGF23 và giảm calcitriol lưu thông đã được quan sát rất lâu trước khi sự cần thiết phải điều trị erythropoietin, cho thấy sự suy giảm trong 1,25 (OH) $_2$ vitamin D là do một gánh nặng ngày càng tăng của FGF23 lưu hành và không chỉ để mất khối chức năng thận. Vì mức phosphate huyết thanh bình thường thường được duy trì cho đến cuối của quá trình suy thận, gia tăng nồng độ FGF23 xuất hiện đại diện cho một phản ứng bù trừ để duy trì nồng độ phosphate trong huyết thanh bình thường khi đối mặt với suy giảm khối lượng nephron; sự suy giảm nồng độ calcitriol liên quan với phản ứng này sau đó dẫn đến sự phát triển của cường cận giáp thứ phát. Những giả thuyết được hỗ trợ bởi kết quả tương tự từ các nghiên cứu khác ở các nhóm bệnh thận mạn trước lọc máu. Sau khi ghép thận thành công, mức độ photpho huyết thanh giảm xuống dưới ngưỡng bình thường ở nhiều bệnh nhân trưởng thành và trẻ em. Mặc dù giá trị tăng dần theo thời gian trong hầu hết các bệnh nhân, giảm phosphate huyết có thể tồn tại ở một số bệnh nhân vài tháng đến nhiều năm sau ghép, mặc dù cường cận giáp thứ phát đã được giải quyết. Tăng liên tục của nồng độ FGF23 trong tuần hoàn có thể góp phần làm giảm phosphate huyết sau ghép và các mối quan hệ giữa FGF23, photpho, và mức calcitriol trong năm đầu tiên sau ghép đã được nghiên cứu bởi nhiều tác giả. Giá trị FGF23 giảm nhanh chóng trong vòng vài

ngày và giá trị tương tự như những quan sát thấy ở những bệnh nhân bệnh thận mạn 3 tháng sau ghép. Trong giai đoạn sớm sau ghép thận, tăng nồng độ huyết thanh FGF23 dự đoán giảm phosphate huyết và mức calcitriol thấp, và do đó, ít nhất là đầu vào, FGF2 dư thừa tồn lưu có thể góp phần thay đổi sau ghép trong sự chuyển hóa muối khoáng. Những hậu quả lâm sàng của những phát hiện này là không chắc chắn. Thật vậy, mặc dù mất xương và bệnh tim mạch là những biến chứng quan trọng trong giai đoạn sau ghép thận, có ít thông tin tồn tại về vai trò, nếu có, FGF23 và ảnh hưởng lên chuyển hóa muối khoáng đảm nhận các quá trình này. Tuy nhiên, những nghiên cứu này ủng hộ vai trò trung tâm của gia tăng mức FGF23 trong bệnh sinh của thiếu calcitriol trong CKD nói chung. Trong những người nhận thận ghép, giảm phosphate huyết và tăng cao PTH nên được kết hợp với sự kích thích tối đa của hoạt động 1α hydroxylase. Tuy nhiên, nồng độ calcitriol trong huyết thanh tăng lên mức bình thường chỉ sau khi FGF23 giảm.

4. NHỮNG TÁC ĐỘNG TOÀN THÂN CỦA TĂNG NỒNG ĐỘ CỦA FGF23.

Trong khi tăng nồng độ FGF23 tuần hoàn xuất hiện để điều chỉnh sự chuyển hóa muối khoáng ở bệnh nhân bệnh thận mạn so với những người chức năng thận bình thường, hậu quả hệ thống của FGF23 tăng cao đã được báo cáo chỉ ở bệnh nhân suy thận. Sự khác biệt về sinh lý FGF23 trong bối cảnh suy thận không hoàn toàn đáng ngạc nhiên; nồng độ FGF 23 lưu hành trong máu có thể cao hơn hàng trăm đến hàng ngàn lần ở những bệnh nhân bị suy thận so với người có chức năng thận bình thường. Trong quần thể bệnh nhân bệnh thận mạn, tăng mức FGF23 có liên quan với sự tiến triển của bệnh thận, thay đổi trong đáp ứng tuyến cận giáp, thay đổi trong khoáng hóa xương, và tăng tỷ lệ tử vong. Cho dù những liên quan này phản ánh độc tính FGF23 trực tiếp hay tăng FGF23 như là một chỉ điểm sinh học nhạy của sự rối loạn trao đổi chất photpho là không rõ. Quan trọng hơn, FGF23 cao có liên quan đến độc tính trong một số mô mà không làm biểu lộ Klotho. Do đó, cơ chế tiềm năng thông qua FGF23 có thể làm trung gian cho những thay đổi trong bệnh thận mạn cần được nghiên cứu thêm.

5. TIẾN TRIỂN CỦA BỆNH THẬN

Vào đầu năm 1980, một liên quan giữa lượng phosphate trong chế độ ăn ở bệnh nhân bệnh

thận mạn và tốc độ tiến triển đến suy thận được xác lập và bằng chứng gần đây gợi ý tăng mức FGF23 - có khả năng phản ánh tăng trưởng diễn phosphate trong chế độ ăn uống - cũng có thể dự đoán một sự suy giảm nhanh chóng của chức năng thận. Phù hợp với các báo cáo trước đây, trong một đánh giá cắt ngang của 227 bệnh nhân người lớn không đái tháo đường bị bệnh thận mạn giai đoạn 1-4, trị số huyết thanh các sản phẩm ion $\text{Ca} \times \text{P}$, PTH, và FGF23 cao được quan sát ở những bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn tiến triển. Tiếp theo trong một phân tích dọc dài 53 tháng của 177 bệnh nhân từ nhóm này (tuổi lớn, tốc độ bài tiết protein cao, độ lọc cầu thận thấp), các yếu tố: phosphate huyết thanh, PTH, và mức FGF23, tất cả đều liên quan với việc tăng tốc độ bệnh thận mạn tiến triển (được xác định bởi một tăng gấp đôi creatinine huyết thanh hoặc nhu cầu liệu pháp thay thế thận trong thời gian theo dõi). Tuy nhiên, trong phân tích đa biến, chỉ mức lọc cầu thận (GFR căn bản) và FGF23 là yếu tố dự báo độc lập của sự tiến triển bệnh. Các nguyên nhân của mối liên hệ giữa tăng FGF23 và tiến triển suy thận chưa được giải thích một cách hoàn chỉnh, nhưng có thể phản ánh một số tác dụng có hại của bản thân phosphate, như canxi hóa mô tiến triển hoặc một số, như hiệu ứng không đặc trưng, gây độc của FGF23 trên nhu mô thận.

6. TUYẾN CẬN GIÁP

Nồng độ FGF23 huyết thanh có khả năng ức chế tiết PTH ở động vật với chức năng thận bình thường cho thấy có một liên quan chéo giữa xương và tuyến cận giáp. Sự hiện diện của bệnh thận mạn làm phức tạp mối quan hệ này; cả hai mức PTH và FGF23 trở nên tăng rõ ràng và cơ quan đích "chống đối" lại các hoạt động của cả hai hormone này có khả năng làm phát triển suy giảm chức năng thận. Năm 2005, hai nghiên cứu đã báo cáo mối liên quan giữa mức FGF23 huyết thanh và đáp ứng của tuyến cận giáp với liệu pháp vitamin D kết hợp photphát, cho thấy một cách liên tục, mặc dù thay đổi, tương tác giữa tuyến cận giáp và bộ xương ở các bệnh nhân tăng urê huyết. Trong hai nghiên cứu dọc các bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ không đái tháo đường - một nhóm 103 bệnh nhân với mức PTH huyết thanh cơ bản $<300\text{pg/ml}$ nhận 2 năm điều trị và một nhóm 62 bệnh nhân với giá trị PTH $>300\text{pg/ml}$ đã nhận 24 tuần dùng thuốc - mức FGF23 trước khi điều trị dự đoán đáp ứng cận giáp đối với điều trị. Đáng chú ý giá trị FGF23 cơ sở cao hơn biểu

hiện ở bệnh nhân cường cận giáp thứ phát kháng trị - được định nghĩa là mức PTH huyết thanh cuối cùng lớn hơn 300pg/ml hoặc những người cần cắt bỏ tuyến cận giáp. Liệu mức FGF23 chịu trách nhiệm cho tác dụng ức chế của liệu pháp vitamin D trên các tuyến cận giáp hay giá trị PTH cao hơn mặc dù gia tăng mức FGF23 xác định bệnh nhân bị cường cận giáp thứ phát kháng trị vẫn còn chưa được làm rõ.

7. XƯƠNG

Sự khoáng xương nghèo nàn (còi xương hoặc loãng xương) liên quan với tăng tiền phát trong tuần hoàn FGF23 qua trung gian với mức độ lưu hành thấp của phosphate và vitamin D, hạn chế chất nền cho khoáng hóa xương. Khiếm khuyết khoáng hóa xương cũng thường gặp ở những bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối, trong đó tăng mức độ lưu hành của FGF23 xảy ra trong sự hiện diện của các giá trị photpho huyết thanh bình thường hoặc tăng. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa FGF23 và xương trong dân số này khác rất nhiều so với dân số chung. Một phân tích cắt ngang của 49 bệnh nhân lọc máu trẻ em với cường cận giáp thứ phát cho thấy mức FGF23 lưu hành cao ở những bệnh nhân này có liên quan với cải thiện chỉ số khoáng hóa xương. Mặc dù các kết quả này tương phản với những phát hiện ở bệnh nhân chức năng thận bình thường, chúng không phải là chưa từng có. Thật vậy, các loài gặm nhấm mà khuyết tật hoàn toàn không có biểu hiện FGF23 trong khoáng xương, mặc dù tăng phosphate huyết thanh, PTH thấp, và mức 1,25 (OH)₂ vitamin D cao, cho thấy rằng một số biểu hiện FGF23 có thể cần thiết cho quá trình khoáng hóa xương thích hợp hơn. Khoáng xương là nguồn chính của FGF23 và tiết FGF23 dường như là tại chỗ được điều hòa bởi một số thành viên của SIBLING (small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein) trong một họ protein. Một số các protein, bao gồm MEPE và DMP1 (dentin matrix protein 1) được độc quyền thể hiện trong tạo cốt bào, cốt bào, và tế bào tạo ngà răng. MEPE ức chế khoáng hóa trên in vitro và liên quan với thay đổi trong sự biểu hiện FGF23. Mất sự biểu hiện hoặc hoạt động DMP1 gây ra giảm phosphate huyết và loãng xương do tăng biểu hiện FGF23. Protein khác, bao gồm PHEX và NHERF1 cũng liên quan trong chuyển hóa phosphate và FGF23. Làm thế nào những điều này và các protein khác được biểu hiện ở xương, làm thế nào để biểu hiện của nó bị thay đổi bởi FGF23, và làm thế nào để hệ thống này được điều hòa bởi sự hiện diện của bệnh thận mạn vẫn còn được xác định.

8. TỶ LỆ TỬ VONG

Mối liên quan giữa chuyển hóa phosphate và tỷ lệ tử vong đã được quan sát thấy nhiều lần trong suốt thập kỷ qua ở cả dân số nói chung và có suy thận. Chứng tăng phosphate liên quan với vôi hóa mạch máu và mô mềm, và ở mức độ phân tử, phosphate đóng một vai trò quan trọng trong sự hình thành những thương tổn. Gần đây, FGF23 cũng liên quan với gia tăng tỷ lệ tử vong. Trong một phân tích tiến cứu, lồng ghép, trên bệnh nhân 400 người lớn mới lọc máu có đối chứng, sự gia tăng nồng độ phosphate căn bản trong huyết thanh có liên quan rất ít với tỷ lệ tử vong trong năm đầu tiên lọc máu. Tuy nhiên, đồng thời nồng độ FGF23 liên quan độc lập với nguy cơ tử vong trong tương lai theo hình thức phụ thuộc vào mức tăng. Hơn nữa, tăng FGF23 có liên quan với tăng nguy cơ tử vong ở mỗi tứ phân vị của giá trị photpho huyết thanh tăng và điều này bao gồm cả nồng độ phosphate trong phạm vi “bình thường” ở các bệnh nhân lọc máu. Sự liên quan giữa FGF23 và tỷ lệ tử vong là độc lập với nồng độ phosphate trong huyết thanh, trước khi sử dụng chất hấp phosphate, và theo dõi điều trị bằng vitamin D hoạt động, tất cả chúng đều đã tự gắn liền với cải thiện sự sống còn trong các nghiên cứu khác. Trong khi cần tiếp tục nghiên cứu khác là cần thiết, những phát hiện này cũng đã cho thấy rằng FGF23 có thể có tầm quan trọng về sinh lý, độc lập với vai trò truyền thống của nó trong sự trao đổi muối khoáng, trong ảnh hưởng đến sự sống còn.

9. KẾT LUẬN

FGF23 đóng một vai trò trung tâm trong sự trao đổi photpho. Vai trò này lúc đầu được mô tả bởi các nghiên cứu về bệnh còi xương hạ photphat máu di truyền và mắc phải nhưng tác động lâm sàng lớn nhất của sự phát hiện FGF23 có thể trong vấn đề xử trí bệnh nhân suy thận. Ở những bệnh nhân suy thận, mức FGF23 tăng khi chức năng thận suy giảm, có thể do giảm khả năng của thận bị tổn thương để bài tiết chất photpho trong chế độ ăn uống. Tăng mức FGF23 đóng góp cho sự khởi đầu của cường cận giáp thứ phát ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Tuy nhiên, mức tăng của FGF23 cũng góp phần hoặc phục vụ như là dấu hiệu của sự tiến triển nhanh đến suy thận, tăng tỷ lệ tử vong, và thay đổi trong khoáng hóa xương. Nói chung, các kết quả cho thấy những ảnh hưởng của FGF23 trên chức năng cơ quan đích trong bối cảnh bệnh thận mạn có những khác biệt sinh lý rõ nét được quan sát thấy ở người có chức năng thận bình thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the FGF and FGFR gene families. *Trends Genet* 2004; 20:563–9.
2. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2001; 2:REVIEWS3005.
3. Inagaki T, Choi M, Moschetta A, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005; 2:21725.
4. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, et al. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone* 2007; 40:1565–73.
5. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal- dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilise FGF23. *Kidney Int* 2001; 60:2079–86.
6. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; 143:3179–82.
7. Yamashita T, Konishi M, Miyake A, Inui K, Itoh N. Fibroblast growth factor (FGF)-23 inhibits renal phosphate reabsorption by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* 2002; 277:28265–70.
8. Yu X, Ibrahimi OA, Goetz R, et al. Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23. *Endocrinology* 2005; 146:4647–56.
9. Liu S, Vierthaler L, Tang W, Zhou J, Quarles LD. FGFR3 and FGFR4 do not mediate renal effects of FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2342–50.
10. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390:45–51.
11. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005; 309:1829–33.
12. Imura A, Tsuji Y, Murata M, et al. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* 2007; 316:1615–18.
13. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006; 281:6120–3.
14. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444:770–4.
15. Yoshida T, Fujimori T, Nabeshima Y. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1alpha-hydroxylase gene. *Endocrinology* 2002; 143:683–9.
16. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113:561–8.
17. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26: 345–348
18. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterisation of FGF2 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6500–5.
19. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *NEngl J Med* 2003; 348:1656–63.
20. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4957–60.