

Nghiên cứu nồng độ FGF-23 huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn

Nguyễn Hữu Vũ Quang¹, Võ Tam²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định nồng độ FGF-23 huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn (BTM) chưa lọc máu và lọc máu chu kỳ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang, mô tả nồng độ FGF-23 huyết thanh và một số các thông số sinh hóa khác của 149 bệnh nhân bị bệnh thận mạn tại Bệnh viện Trung ương Huế, đối chiếu với nhóm chứng gồm 64 người không bị BTM. **Kết quả:** Nồng độ FGF-23 ở nhóm chứng, nhóm BTM chưa lọc máu và nhóm LMCK lần lượt là $32,53 \pm 9,803$ pg/ml, $333,01 \pm 243,02717$ pg/ml, $717,66 \pm 357,360$ pg/ml, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Các chỉ số nồng độ FGF-23, PTH, Canxi toàn phần, phospho, tích số Canxi x phospho tăng khi giai đoạn suy thận tăng ($p < 0,05$). Các chỉ số Vitamin D và canxi ion giảm khi giai đoạn suy thận tăng ($p < 0,05$). So với PTH, FGF-23 có giá trị dự báo tốt hơn việc tăng nồng độ canxi máu toàn phần. Nồng độ FGF-23, PTH đều có giá trị dự báo tăng nồng độ Phospho máu, nhưng FGF-23 có giá trị hơn với diện tích dưới đường cong cao hơn. Nồng độ FGF-23 và PTH đều có giá trị dự báo tăng tích Ca x P máu nhưng FGF-23 có giá trị hơn với diện tích dưới đường cong cao hơn. Nồng độ FGF-23 có giá trị dự báo tăng nồng độ PTH máu với diện tích dưới đường cong bằng 0,765 và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. **Kết luận:** Nồng độ FGF-23 tăng cao có ý nghĩa ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn, và có giá trị dự báo sự thay đổi các yếu tố liên quan tới chuyển hóa muối khoáng như Canxi, Phospho, PTH

Từ khóa: nồng độ FGF-23, bệnh thận mạn

Abstract

Study on serum FGF-23 concentration in patients with chronic kidney disease

Nguyen Huu Vu Quang¹, Vo Tam²

(1) PhD Student of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Dept. of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Objective: To determine the serum FGF-23 levels in patients with chronic kidney disease (CKD) receiving conservative treatment and hemodialysis. **Method:** Cross-sectional study, describing serum FGF-23 concentration and some other biochemical parameters of 149 patients with chronic kidney disease at Hue Central Hospital, compared with a control group of 64 people who were not affected by CKD. **Results:** The concentration of FGF-23 in the control group, conservative treatment and hemodialysis group were 32.53 ± 9.803 pg/ml, 333.01 ± 243.02717 pg/ml, 717.66 ± 357.360 pg/ml, respectively, there were statistically significant differences ($p < 0.05$). The concentration of FGF-23, PTH, total Calcium, phosphorus, Calcium x phosphorus accumulation increased with increasing renal failure ($p < 0.05$). The concentration of Vitamin D and calcium ion decrease when renal failure level increases ($p < 0.05$). FGF-23 had a better predictive value of the increasing total blood calcium level than PTH. FGF-23, PTH levels were all predictive of increasing blood phosphorus level, but FGF-23 was more valuable. Concentrations of FGF-23 and PTH had predictive values of the increasing Calcium x phosphorus accumulation, but FGF-23 was more valuable. The concentration of FGF-23 had predictive value of the increasing PTH concentration with the area under the curve by 0.765 ($p < 0.05$). **Conclusion:** The concentration of FGF-23 significantly increased in patients with chronic kidney disease, and is worth predicting changes in factors related to mineral metabolism such as Calcium, Phosphorus, PTH.

Key words: Chronic kidney disease, Fibroblast growth factor 23, Parathyroid hormone, Renal osteodystrophy, Calcium phosphate product

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Yếu tố tăng sinh nguyên bào sợi 23 (Fibroblast Growth Factor - FGF 23) đã được chứng minh là một hormon có vai trò tác động lên việc khoáng hóa, chuyển hóa vitamin D, chức năng tuyến cận giáp và chức năng bài tiết phosphate của thận. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy mối liên quan giữa FGF-23 và sự phát triển của các bệnh lý tim mạch, và tỷ lệ tử vong với các kết quả mâu thuẫn nhau [5],[7]. Cùng với sự tăng nồng độ FGF-23 với tiến triển của bệnh thận mạn (BTM), những tác động của nó lên sự chuyển hóa khoáng, và mối liên quan có thể của nó với sự phát triển của các bệnh lý tim mạch, FGF-23 có thể được xem là một yếu tố tiên lượng [2]. FGF-23 tăng song song với sự gia tăng nồng độ phosphate từ giai đoạn đầu của BTM, được biết là góp phần vào sự tiến triển của cường tuyến cận giáp thứ phát bằng cách ức chế 1,25-dihydroxyvitamin D và tăng bài tiết phosphate [6]. FGF-23 đang nổi lên như một dấu ấn sinh học mới có thể giúp xác định bệnh nhân BTM nào có thể hưởng lợi nhiều nhất từ việc kiểm soát tích cực quá trình chuyển hóa phospho bị rối loạn. Cũng có thể là mức FGF23 tăng rõ rệt trong BTM có thể đóng góp trực tiếp vào tổn thương mô ở tim,

mạch và thận, một câu hỏi thú vị chắc chắn sẽ là chủ đề nghiên cứu mạnh mẽ trong tương lai gần [8] .

Nghiên cứu này nhằm xác định nồng độ FGF-23 ở bệnh nhân bị BTM chưa lọc máu và lọc máu chu kỳ trong tham chiếu với nồng độ FGF-23 ở các đối tượng không có BTM

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành từ tháng 09/2016 đến tháng 12/2017 tại khoa Nội Thận - Cơ Xương Khớp và khoa Thận nhân tạo Bệnh viện Trung ương Huế. Chúng tôi tiến hành khảo sát 213 người được chia làm 3 nhóm: nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu (88 bệnh nhân), nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ (61 bệnh nhân) và nhóm chứng (64 người).

Trong đó nhóm chứng là người khỏe mạnh đi khám sức khỏe định kỳ tại khoa khám bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, với các biến số nghiên cứu: Tuổi, Giới, BMI, huyết áp tâm thu (HATT), huyết áp tâm trương (HAT-Tr), canxi, phospho, FGF 23, PTH, vitamin D, MLCT.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Nhóm	n	Tuổi	Giới (nam/nữ)	BMI	MLCT	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
Chứng ¹	64	50,33±16,58	59,4/40,6	20,33±1,963	104,14±12,234	118,67±12,606	70,08±7,792
ĐTBT2	88	54,8±14,62	47,7/52,3	20,56±2,827	17,17±11,613	145,97±25,99	84,83±13,63
LMCK3	61	49,23±14,31	55,7/44,3	20,57±1,961	10,48±4,505	140,38±7,371	80,16±4,99
p		p ^{1&2} ; p ^{1&3} ; p ^{2&3} > 0,05	p ^{1&2} ; p ^{1&3} ; p ^{2&3} > 0,05	p ^{1&2} ; p ^{1&3} ; p ^{2&3} > 0,05	p ^{1&2} ; p ^{1&3} ; p ^{2&3} < 0,05	p ^{1&2} ; p ^{1&3} < 0,05 p ^{2&3} > 0,05	p ^{1&2} ; p ^{1&3} < 0,05 p ^{2&3} > 0,05

Mức lọc cầu thận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm đối tượng nghiên cứu, huyết áp tâm thu và tâm trương của bệnh nhân có BTM cao hơn nhóm chứng.

Bảng 2. Nồng độ FGF-23

Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng ¹ (n = 64)	Chưa lọc máu ² (n = 88)	LMCK ³ (n = 61)
FGF-23 (pg/ml)	Trung vị	29,19	263,36	708,55
	Nhỏ nhất	14,1	62,8	85,6
	Lớn nhất	58,1	1063,9	1403,7
	Trung bình ± ĐLC	32,53 ± 9,803	333,01±243,02	717,66 ± 357,360
	p	p ^{1&2} ; p ^{1&3} ; p ^{2&3} < 0,05		

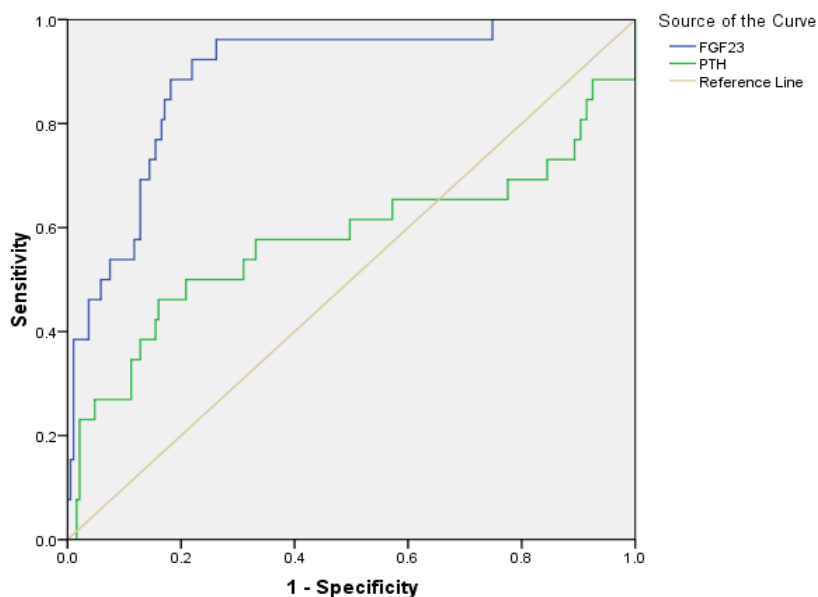
Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nồng độ FGF-23 ở 3 nhóm nghiên cứu. Nhóm BTM chưa lọc máu có nồng độ FGF-23 cao hơn nhóm chứng gấp 10 lần, nhóm LMCK cao hơn nhóm chứng 22 lần và nhóm LMCK cao hơn nhóm chưa lọc máu 2,15 lần.

Bảng 3. Tổng quan nồng độ FGF-23, PTH, Vitamin D và các chỉ số sinh hóa của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm	N	FGF-23 (pg/ml)	PTH (pg/ml)	VitaminD (ng/ml)	Ca2+ (mmol/l)	Canxi TP (mmol/l)	Phospho (mmol/l)	Ca_P (mmol/l)
Chứng	64	32,53 ± 9,803	37,74 ±11,489	35,37 ±5,462	1,22 ±0,635	2,28 ±0,962	1,28 ±0,226	2,92 ±0,570
GĐ 3	20	95,24 ±20,679	97,65 ±95,269	24,94 ±11,248	1,11 ±0,168	2,04 ±0,281	1,8 ±0,665	3,56 ±1,049
GĐ 4	26	309,72 ±224,157	84,55 ±81,467	21,11 ±12,089	1,16 ±0,281	2,12 ±0,429	1,74 ±0,681	3,66 ±1,502
GĐ 5	42	460,65 ±223,227	155,51 ±139,593	22,26 ±10,739	1,01 ±0,213	1,93 ±0,341	2,02 ±0,719	3,83 ±1,321
LMCK	61	717,661 ±357,359	171,73 ±205,290	21,61 ±5,873	1,18 ±0,140	2,45 ±0,244	2,03 ±0,543	5,11 ±1,999
p	213	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Các chỉ số nồng độ FGF-23, PTH, Canxi toàn phần, phospho, tích số Canxi x phospho tăng khi giai đoạn suy thận tăng có ý nghĩa thống kê.

Các chỉ số Vitamin D và canxi ion giảm khi giai đoạn suy thận tăng có ý nghĩa thống kê.

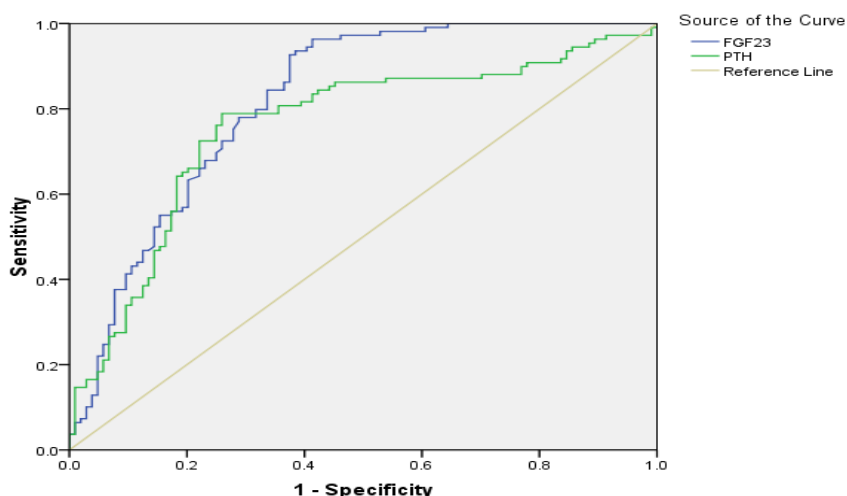


Biểu đồ 1. Đường cong ROC nồng độ FGF-23, PTH dự báo tăng nồng độ canxi máu toàn phần

Bảng 5. Nồng độ FGF-23 theo giai đoạn bệnh thận mạn

	Diện tích dưới đường cong	p	Khoảng tin cậy 95%
FGF-23	0,891	< 0,05	0,828 - 0,954
PTH	0,577	> 0,05	0,426 - 0,727

So với PTH, FGF-23 có giá trị dự báo tốt hơn việc tăng nồng độ canxi máu toàn phần.

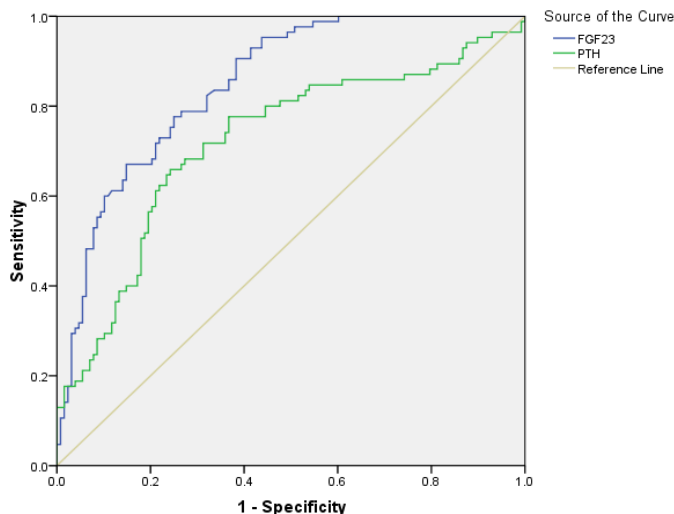


Biểu đồ 2. Đường cong ROC nồng độ FGF-23, PTH dự báo bệnh nhân tăng nồng độ Phospho máu

Bảng 7. Nồng độ FGF-23 huyết thanh theo nồng độ Phospho máu

	Diện tích dưới đường cong	p	Khoảng tin cậy 95%
FGF-23	0,819	< 0,05	0,761 - 0,877
PTH	0,758	< 0,05	0,691 - 0,825

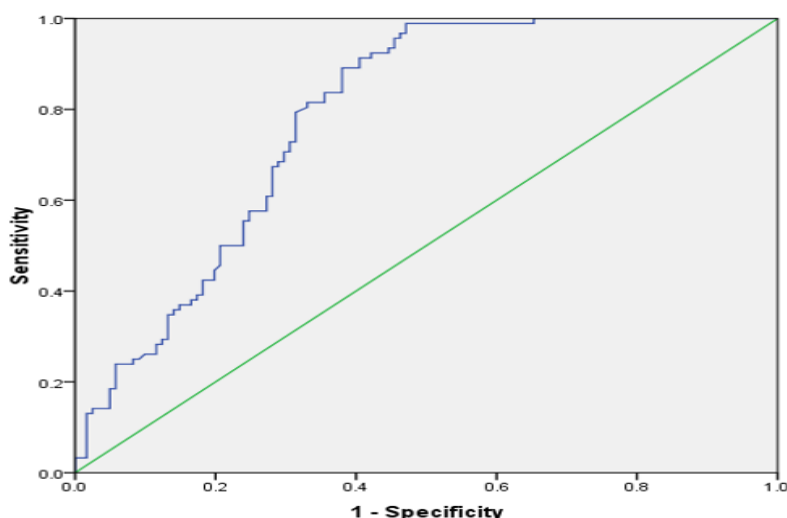
Nồng độ FGF-23, PTH đều có giá trị dự báo tăng nồng độ Phospho máu có ý nghĩa thống kê, nhưng FGF-23 có giá trị hơn với diện tích dưới đường cong cao hơn.



Biểu đồ 3. Đường cong ROC nồng độ FGF-23, PTH dự báo bệnh nhân tăng tích Ca xP máu

	Diện tích dưới đường cong	p	Khoảng tin cậy 95%
FGF-23	0,849	< 0,05	0,799 - 0,899
PTH	0,720	< 0,05	0,648 - 0,793

Nồng độ FGF-23 và PTH đều có giá trị dự báo tăng tích Ca xP máu nhưng FGF-23 có giá trị hơn với diện tích dưới đường cong cao hơn



Biểu đồ 3.4. Đường cong ROC nồng độ FGF-23 dự báo tăng PTH

Bảng 10. Nồng độ FGF-23 huyết thanh theo nồng độ Vitamin D trong bệnh thận mạn

Diện tích dưới đường cong	p	Khoảng tin cậy 95%
0,765	<0,05	0,699 - 0,831

Nồng độ FGF-23 có giá trị dự báo tăng nồng độ PTH máu với diện tích dưới đường cong bằng 0,765 và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, nồng độ FGF-23 trung bình và trung vị ở nhóm chứng là $32,53 \pm 9,803$ và $29,19$ ($14,1-58,1$) pg/ml, ở nhóm BTM chưa lọc máu là $333,01 \pm 243,02$ và $263,36$ ($62,8-1063,9$) pg/ml, ở nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ là $717,66 \pm 357,36$ và $708,55$ ($85,6-1403,7$) pg/ml. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm với $p < 0,05$.

Hiện qua tham khảo, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về FGF-23 trên bệnh nhân bệnh thận mạn.

Trong một vài nghiên cứu nước ngoài chỉ ra nồng độ FGF-23 tăng ở bệnh nhân bệnh thận mạn so với nhóm chứng là người khỏe mạnh. Tuy nhiên mức độ tăng FGF-23 rất khác nhau giữa các nghiên cứu, phụ thuộc vào nhiều yếu tố như mức lọc cầu thận, phospho, vitamin D.

Theo nghiên cứu của Lukaszyk năm 2015 trên 84 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn sớm (2-3) cho thấy nồng độ FGF-23 có trung vị là 46 ($32-60$) pg/ml cao hơn nhóm chứng có trung vị là $13,5$ ($11-17$) pg/ml có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [4]. Trong nghiên cứu về mức độ đề kháng insulin ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 của Fayed năm 2018 trên 100 bệnh nhân, cho thấy nồng độ trung bình

của FGF-23 là $234,1 \pm 23$ pg/ml, trung vị là 235 pg/ml cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$ kết quả này tương tự nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu của chúng tôi (bệnh thận mạn giai đoạn 3-5) có trung vị là $263,36$ pg/ml [1].

Theo nghiên cứu của Li J.-X năm 2018 trên 128 bệnh nhân BTM giai đoạn 1 đến 5 có nồng độ FGF-23 trung bình là $337,4 \pm 67,3$ pg/ml trong đó nhóm BTM giai đoạn 4 có nồng độ FGF-23 trung bình là $203,4 \pm 21,3$ pg/ml và giai đoạn 5 là $317,5 \pm 21,7$ pg/ml [3]. Theo nghiên cứu của Westerberg năm 2007 trên 72 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1-5 có nồng độ FGF-23 trung bình là 235 ± 367 pg/ml trong đó, nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 3 thì nồng độ FGF-23 trung bình là 56 ± 31 pg/ml, bệnh thận mạn giai đoạn 4 là 266 ± 315 pg/ml và bệnh thận mạn giai đoạn 5 là 702 ± 489 pg/ml [9], trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả khá tương đồng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở trên cho thấy độ FGF-23 tăng rất cao, có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có tăng nồng độ phospho, tích số Ca x P, PTH và Vitamin D giảm, điều này cũng tương tự các nghiên cứu của Westerberg và của Li J.-X.

Nồng độ FGF-23 tăng cao tương ứng với nồng độ canxi toàn phần, phospho và canxi ion, vitamin

D giảm, mức lọc cầu thận ước tính thấp. Trong các nghiên cứu đã công bố trên thế giới hiện nay, chúng tôi nhận thấy nồng độ FGF-23 trong huyết thanh liên quan đến các thông số sinh hóa khác nhau ở các giai đoạn bệnh thận mạn với các mức độ khác nhau của chức năng thận. Tương đồng với các báo cáo trước đây, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy rằng FGF-23 được tăng lên ở các giai đoạn sau của bệnh thận mạn và FGF-23 gia tăng đáng kể ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 4 trở lên.

Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (FGF-23) là một protein có trọng lượng phân tử 32kDa. Vai trò chính của FGF23 là điều chỉnh phát triển và ức chế chuyển đổi 25-hydroxyvitamin D thành dạng hoạt động 1,25-dihydroxyvitamin D bằng cách tăng bài tiết phospho qua nước tiểu. Việc giảm 1,25-dihydroxyvitamin D có thể dẫn đến tăng hấp thu phospho trong đường tiêu hóa, từ đó gây ra hội chứng cường cận giáp thứ phát. Vì thế, nồng độ bình thường của FGF-23 có vai trò quan trọng trong việc duy trì chức năng bình thường của trục nội tiết trong cơ thể người. Hơn nữa, nó cũng hữu ích trong việc duy trì sự khoáng hóa xương khỏe mạnh và chuyển hóa canxi-phospho. Tuy nhiên, sự cân bằng trên bị rối loạn ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Khi độ lọc cầu thận giảm đáng kể ở bệnh nhân bệnh thận mạn, nồng độ FGF-23 trong huyết thanh sẽ tăng lên, dẫn đến tăng bài tiết phosphate, từ đó gây ra các rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân BTM. Các nghiên cứu trước đây cũng cho thấy nồng độ FGF-23 huyết thanh cao có mối tương quan nhất định với sự xuất hiện của các biến cố tim mạch bao gồm: phì đại thất trái, bệnh tim thiếu máu cục bộ, đột quỵ, suy tim, rung nhĩ...

Rối loạn trục phosphate/vitamin D được coi là một trong những bước quan trọng trong sự tiến triển của bệnh thận mạn, chịu trách nhiệm cho bệnh lý tim mạch. Khi nồng độ phosphate cao trong huyết thanh có thể dẫn đến tỷ lệ tử vong của bệnh nhân BTM tăng đáng kể, FGF-23 có thể được coi là một trong những chỉ số để chỉ ra khả năng có bệnh lý tim mạch trong bệnh thận mạn. Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy có mối liên hệ của FGF-23 đối với tăng huyết áp, suy tim và rối loạn nhịp tim. Người ta đã nhận thấy rằng vai trò của FGF-23 trong việc thúc đẩy bệnh tim mạch thực chất là thông qua việc kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, thúc đẩy tái hấp thu natri ở ống lượn xa, dẫn đến huyết áp tăng cao, gây ra chứng phì đại cơ tim và rối loạn nhịp tim. FGF-23 có thể điều chỉnh sự cân bằng giữa phosphate cơ thể và vitamin D ở một mức độ nhất định. Tuy nhiên, nó có thể gián tiếp kích thích sự xuất hiện của bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

Qua nghiên cứu đường cong ROC, chúng tôi nhận thấy FGF-23 có trị giá cao hơn hẳn PTH trong việc dự báo các rối loạn khoáng xương, với diện tích dưới đường cong 0,891 trong việc dự báo tăng nồng độ canxi máu toàn phần, 0,819 trong việc dự báo tăng nồng độ phospho máu và 0,849 trong việc tăng tích số canxi x phospho.

5. KẾT LUẬN

Nồng độ FGF-23 tăng cao có ý nghĩa ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn, và có giá trị dự báo sự thay đổi các yếu tố liên quan tới chuyển hóa muối khoáng như Canxi, Phospho, PTH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fayed A. et al (2018), "Fibroblast growth factor-23 is a strong predictor of insulin resistance among chronic kidney disease patients", *Renal Failure*; 40(1): 226–230
2. Fliser D., Kollerits B., Neyer U. et al. (2007), "Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study," *Journal of the American Society of Nephrology*; 18(9): 2600–2608.
3. Li J. X., Yu G. Q., Zhuang Y. Z. (2018), "Impact of serum FGF23 levels on blood pressure of patients with chronic kidney disease", *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 22: 721–725
4. Lukaszyk E., et al (2017), "Fibroblast growth factor 23, iron and inflammation— are they related in early stages of chronic kidney disease?", *Arch Med Sci*; 13(4): 845–850.
5. Mirza M. A. I., Larsson A., Melhus H., Lind L., Larsson T. E. (2009), "Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population," *Atherosclerosis*; 207(2): 546–551.
6. Nakai K., Komaba H., Fukagawa M. (2010), "New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease," *Journal of Nephrology*; 23(6): 619–625.
7. Parker B. D., Schurgers L. J., Brandenburg V. M. et al. (2010), "The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the heart and soul study," *Annals of Internal Medicine*; 152(10): 640–648.
8. Wahl P, Wolf M (2012), "FGF23 in chronic kidney disease", *Adv Exp Med Biol*; 728: 107–25.
9. Westerberg PA, Linde T, Wikstrom B, et al (2007), "Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease", *Nephrol Dial Transplant*; 22: 3202–7.