

Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng 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: Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh và các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang, mô tả và phân tích mối liên quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh, các thông số sinh hóa, đặc điểm lâm sàng của 149 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu và đang lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Trung ương Huế. **Kết quả:** Đối với nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu thì nồng độ FGF-23 huyết thanh tương quan thuận với nồng độ ure, creatinine và tương quan nghịch với mức lọc cầu thận (MLCT); nồng độ ure, creatinine và mức lọc cầu thận là 3 yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất trên nồng độ FGF-23 huyết thanh, sự thay đổi nồng độ ure, creatinine và mức lọc cầu thận giải thích được lần lượt 30,6% và 29,5% và 11,2% sự thay đổi nồng độ FGF-23 với mức ý nghĩa $p < 0,05$. Đối với nhóm bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ có sự tương quan thuận giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với nồng độ Canxi toàn phần, Phospho và tích số canxi- phospho; nồng độ Canxi toàn phần, Ca x P là 2 yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất trên nồng độ FGF-23, sự thay đổi nồng độ Canxi toàn phần, Ca x P giải thích được lần lượt 29,7%, 18,8% sự thay đổi nồng độ FGF-23 với mức ý nghĩa $p < 0,05$. **Kết luận:** Có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với các yếu tố ảnh hưởng tới sự rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

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

Abstract

The relationship between serum FGF-23 concentration and clinical and subclinical factors 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. Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Objective: To evaluate the relationship between serum FGF-23 levels and other factors affecting bone mineral disorders in chronic kidney disease. **Method:** Cross-sectional study, describe and analyze of the relationship between FGF-23 and biochemical parameters, clinical characteristics of 149 patients with chronic kidney disease. **Results:** For conservative group, FGF-23 level correlated positively with level of urea, creatinine and inversely correlated with glomerular filtration rate (GFR); the level of urea, creatinine and GFR are the three most influential factors on FGF-23 level, the changes in level of urea, creatinine and GFR explain 30.6% and 29.5% and 11.2% respectively of change in FGF-23 level with $p < 0.05$. For hemodialysis group, there is a positive correlation between the level of FGF-23 and the level of total calcium, Phosphorus and calcium-phosphorus accumulation; Total calcium, Ca x P level are the two most influential factors on the level of FGF-23, total calcium changes, Ca x P explain 29.7% and 18.8% respectively of change in FGF-23 level with $p < 0.05$. **Conclusion:** There is a strong correlation between FGF-23 levels and factors affecting bone mineral disorders in patients with chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, fibroblast growth factor 23.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23 (Fibroblast Growth Factor - FGF 23), vitamin D và hormon tuyến cận giáp PTH tương tác lẫn nhau trong việc kiểm

soát nồng độ Canxi Phosphate và chuyển hóa xương trong cơ thể. Tất cả các yếu tố này đều bị ảnh hưởng bởi sự suy giảm mức lọc cầu thận (MLCT) trong bệnh thận mạn (BTM). Các nghiên cứu cho thấy sự

gia tăng nồng độ FGF-23 huyết thanh liên quan với tăng tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu và đang lọc máu chu kỳ, do vậy các nghiên cứu mới gần đây xem FGF-23 như là một yếu tố nguy cơ trong bệnh thận mạn[6]. FGF-23 liên quan tới sự phì đại tâm thất trái, tỷ lệ tử vong, các biến cố tim mạch và tiến triển của bệnh thận mạn [5],[8],[10],[11],[13]. Các nghiên cứu cắt ngang cho thấy sự gia tăng nồng độ FGF-23 huyết thanh là sự thay đổi sớm nhất trong chuyển hóa ở bệnh nhân bệnh thận mạn [7], và kêu gọi tiến hành các nghiên cứu về lợi ích của việc tiến hành can thiệp sớm ngăn chặn sự gia tăng nồng độ FGF-23 trong giai đoạn sớm của bệnh thận mạn, bao gồm cả các can thiệp cộng đồng nhằm làm giảm lượng phosphate trong chế độ ăn [13]. Tuy nhiên sự tương tác giữa FGF-23, PTH và Vitamin D trong mối liên quan với các biến cố bất lợi trong bệnh thận mạn vẫn chưa được hiểu biết rõ. Giống như FGF-23, PTH là một hormone điều hòa phosphate thường gia tăng nồng độ ở bệnh nhân bị BTM. Một vài nghiên cứu trước đây cho thấy FGF-23 huyết thanh gia tăng sớm cùng với sự suy giảm nồng độ vitamin D mặc dù mức lọc cầu thận chưa suy giảm[4],[19]. Nồng độ vitamin D dường như là yếu tố quyết định sự khác biệt này. Trong nghiên cứu của Taal năm 2014 cho thấy nồng độ vitamin D ảnh hưởng tới sự gia tăng tương đối của nồng độ FGF-23 và PTH ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3[16]. Sự thiếu hụt vitamin D cũng liên quan tới sự gia tăng nói chung của tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân[12]. Do vậy, cần thiết phải có các nghiên cứu

nhằm làm sáng tỏ hơn nữa mối liên quan giữa các hormone liên quan tới chuyển hóa khoáng xương trong bệnh thận mạn.

Nghiên cứu nhằm mục tiêu góp phần làm sáng tỏ mối liên quan nếu có giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh và các yếu tố gây rối loạn khoáng xương khác ở bệnh nhân bệnh thận mạn là điều rất cần thiết.

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 hai nhóm bệnh nhân: nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu (giai đoạn 3,4,5) với mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73m² da gồm 88 bệnh nhân, nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ gồm 61 bệnh nhân.

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, với các biến số nghiên cứu: Tuổi, BMI, huyết áp tâm thu (HATT), huyết áp tâm trương (HATTr), nồng độ ure, creatinine, canxi, phospho, FGF-23 huyết thanh, PTH, vitamin D, mức lọc cầu thận.

Phương pháp định lượng FGF-23 huyết thanh: Dùng kỹ thuật hấp phụ miễn dịch gắn enzym (ELISA: Enzyme-Liked-ImmunoSorbent-Assay) trên máy miễn dịch tự động ELISA Evolis Twin Plus do Đức sản xuất, hóa chất của hãng Avisa Bioscience, inc. 2348 walsh ave, suite c Santa clara, CA 95051 USA. Xét nghiệm được thực hiện tại khoa Sinh Hóa - Bệnh viện Trung ương Huế.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng

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

Nhóm	n	Tuổi	Giới (%nam/nữ)	BMI	MLCT	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
CLM	88	54,8±14,62	47,7/52,3	20,51±2,772	16,70±11,308	145,8±26,59	84,7±13,65
LMCK	61	49,23±14,31	55,7/44,3	20,59±1,953	10,72±4,529	140,4±7,31	80,2±4,96
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05

Chỉ có MLCT là có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm điều trị bảo tồn và LMCK

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Nồng độ FGF-23 huyết thanh, PTH, Vitamin D và các chỉ số sinh hóa

Nhóm	n	FGF-23 (pg/ml)	PTH (pg/ml)	VitaminD (ng/ml)	Ca ²⁺ (mmol/l)	Canxi TP (mmol/l)	Phospho (mmol/l)	Ca_P (mmol/l)
CLM	88	333,01 ±243,02	121,39 ±119,035	22,53 ±11,222	1,080 ± 0,234	2,01 ±0,364	1,89 ±0,699	3,72 ±1,313

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		< 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05

Nồng độ Phospho và Vitamin D không có sự khác biệt giữa hai nhóm, các chất chỉ điểm sinh hóa khác đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2. Kết quả về mối liên quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn

3.2.1. Kết quả về mối liên quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với các yếu tố lâm sàng

Bảng 3. Tương quan giữa FGF-23, PTH và Vitamin D với các yếu tố lâm sàng trong nhóm BTM chưa lọc máu

FGF-23	r	Tuổi	BMI	HATT	HATT_r
		-0,047	-0,094	0,080	0,091
	p	0,663	0,384	0,461	0,400
PTH	r	-0,166	-0,135	0,110	0,230
		p	0,123	0,209	0,306
	p	0,123	0,209	0,306	0,031
Vitamin D	r	0,181	0,022	-0,137	-0,071
		p	0,091	0,839	0,204
	p	0,091	0,839	0,204	0,513

Chưa tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 với các yếu tố lâm sàng trong nhóm bệnh thận mạn điều trị bảo tồn.

Bảng 4. Tương quan giữa FGF-23, PTH và Vitamin D với các yếu tố lâm sàng trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

FGF-23	r	Tuổi	BMI	HATT	HATT_r
		-0,295	0,091	0,140	-0,108
	p	0,021	0,484	0,283	0,409
PTH	r	-0,170	-0,243	0,028	-0,041
		p	0,189	0,060	0,828
	p	0,189	0,060	0,828	0,756
Vitamin D	r	0,122	-0,091	0,025	-0,014
		p	0,349	0,485	0,846
	p	0,349	0,485	0,846	0,912

Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF- 23 và tuổi trong nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ với hệ số tương quan $r = -0,295$ và $p < 0,05$.

3.2.2. Kết quả về mối liên quan giữa nồng độ FGF-23 huyết thanh với các yếu tố cận lâm sàng

Bảng 5. Tương quan giữa FGF-23, PTH và Vitamin D với các yếu tố cận lâm sàng trong nhóm BTM chưa lọc máu

		PTH	Vit D	Ca TP	P	Ca x P	Ure	Cre	MLCT
FGF-23	r	0,106	0,102	0,062	0,087	0,142	0,335	0,543	-0,553
	p	0,324	0,345	0,563	0,420	0,186	0,001	0,000	0,000
PTH	r		0,030	-0,376	0,433	0,231	0,351	0,380	-0,245
	p		0,781	0,000	0,000	0,030	0,001	0,000	0,021
Vit D	r			0,286	-0,267	-0,10	-0,055	-0,080	0,096
	p			0,007	0,012	0,356	0,610	0,456	0,373

Nồng độ FGF-23 tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ ure, creatinine và tương quan nghịch với MLCT. Nồng độ PTH tương quan thuận với nồng độ Phospho, tích số Canxi- phospho, ure, creatinine và tương quan nghịch với nồng độ canxi ion, canxi toàn phần, MLCT. Nồng độ Vitamin D tương quan thuận với nồng độ canxi toàn phần và tương quan nghịch với nồng độ phospho, tích số Canxi-phospho.

Bảng 6. Hồi quy tuyến tính đơn biến các yếu tố liên quan với FGF-23 trong nhóm BTM chưa lọc máu

Chỉ số	Hằng số	Hệ số B	R	R ²	p
Tuổi	375,838	-0,782	0,047	0,002	0,663
BMI	499,164	-8,081	0,094	0,009	0,384
HATT	224,392	0,744	0,080	0,006	0,461
HATTr	195,788	1,618	0,091	0,008	0,40
Canxi TP	248,99	41,713	0,062	0,004	0,563
Phospho	275,968	30,249	0,087	0,008	0,42
Ca xP	235,119	26,34	0,142	0,002	0,186
PTH	306,634	0,217	0,106	0,011	0,324
Vitamin D	283,345	2,204	0,102	0,001	0,345
Ure	169,228	7,429	0,335	0,112	0,001
Creatinin	128,336	0,456	0,543	0,295	0,000
MLCT	531,77	-11,575	0,553	0,306	0,000

Nồng độ ure, creatinine và MLCT là 3 yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất trên nồng độ FGF-23, sự thay đổi nồng độ ure, creatinine và MLCT giải thích được lần lượt 30,6% và 29,5% và 11,2% sự thay đổi nồng độ FGF-23 với mức ý nghĩa $p < 0,05$.

Bảng 7. Hồi quy tuyến tính đa biến các yếu tố liên quan với Logarit 10 nồng độ FGF-23 trong nhóm BTM chưa lọc máu

Chỉ số	Hằng số B	t	p
Hằng số	2,374	4,516	0,000
Tuổi	0,001	0,329	0,743
BMI	-0,003	-0,320	0,750
HATT	0,0001	-0,186	0,853
HATTr	0,003	0,864	0,390
Canxi TP	0,119	0,530	0,598
Phospho	-0,031	-0,157	0,876
Ca xP	0,004	0,038	0,970
PTH	$5,832 \cdot 10^{-5}$	0,237	0,814
Vitamin D	0,001	0,564	0,574
Ure	-0,008	-2,102	0,039
Creatinin	0,0001	1,488	0,141
MLCT	-0,02	-4,767	0,000

Với hệ số tương quan chung $R = 0,773$ và $R^2 = 0,597$ tất cả 12 yếu tố trên giải thích được 59,7% sự thay đổi của Logarit 10 nồng độ FGF-23, trong đó chỉ có ure, MLCT là có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến:

Log10(FGF-23) = 2,374 + 0,001 (Tuổi) - 0,003 (BMI) + 0,0001 (HATT) + 0,003 (HATTr) + 0,119 (CaTP) - 0,031 (Phospho) + 0,004 (Ca x P) + $5,832 \cdot 10^{-5}$ (PTH) + 0,001 (Vitamin D) - 0,008 (Ure) + 0,0001 (Creatinin) - 0,02(MLCT).

Bảng 8. Tương quan giữa FGF-23, PTH và Vitamin D với các yếu tố cận lâm sàng trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

		PTH	Vit D	Ca TP	P	Ca x P	Ure	Cre	MLCT
FGF-23	r	0,251	-0,211	0,545	0,302	0,433	0,080	0,050	-0,009
	p	0,051	0,103	0,000	0,018	0,000	0,539	0,702	0,942
PTH	r		-0,019	0,194	0,169	0,127	-0,058	-0,092	0,069
	p		0,881	0,133	0,192	0,328	0,659	0,482	0,596
Vit D	r			0,112	-0,201	-0,208	0,031	0,099	-0,116
	p			0,392	0,121	0,107	0,814	0,446	0,375

Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ FGF-23 với nồng độ Canxi toàn phần, Phospho và tích số canxi- phospho trong nhóm bệnh thận mạn LMCK.

Bảng 9. Hồi quy tuyến tính đơn biến các yếu tố liên quan với FGF-23 trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

Chỉ số	Hằng số	Hệ số B	R	R ²	p
Tuổi	1080,027	-7,361	0,295	0,087	0,021
BMI	374,988	16,665	0,091	0,008	0,484
HATT	-232427	6.768	0,14	0,019	0,283
HATTr	1334.114	-7.690	0,108	0,012	0,409
Canxi TP	-1241,545	798,074	0,545	0,297	0,000
Phospho	314,87	198,724	0,302	0,091	0,018
Ca xP	321,414	77,481	0,433	0,188	0,000
PTH	642,718	0,436	0,251	0,063	0,051
Vitamin D	994,535	-12,811	0,211	0,028	0,103
Ure	580,941	6,464	0,08	0,006	0,539
Creatinin	680,779	0,066	0,05	0,003	0,702
MLCT	725,5	-0,748	0,009	0,000	0,942

Nồng độ Canxi toàn phần, Ca x P, P là 3 yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất trên nồng độ FGF-23, sự thay đổi nồng độ Canxi toàn phần, Ca x P, P giải thích được lần lượt 29,7%, 18,8% và 9,1% sự thay đổi nồng độ FGF-23 với mức ý nghĩa $p < 0,05$.

Bảng 10. Hồi quy tuyến tính đa biến các yếu tố liên quan với FGF-23 trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ

Chỉ số	Hằng số B	t	p
Hằng số	-4241,48	-3,755	0,001
Tuổi	1,01	0,347	0,73
BMI	37,145	1,857	0,069
HATT	14,127	2,638	0,011
HATTr	-4,042	-0,496	0,622
Canxi TP	954,984	5,424	0,000
Phospho	194,845	1,769	0,083
Ca xP	11,353	0,392	0,697
PTH	0,159	0,889	0,379
Vitamin D	-11,222	-0,843	0,072
Ure	-1,702	-0,107	0,916
Creatinin	-0,175	-0,512	0,611
MLCT	3,563	0,231	0,818

Với hệ số tương quan chung $R=0,761$ và $R^2=0,579$ tất cả 12 yếu trên giải thích được 57,9% sự thay đổi của nồng độ FGF-23, trong đó chỉ có Canxi toàn phần và HATT là có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến:

Nồng độ FGF-23 = $-4241,48 + 1,01 (\text{Tuổi}) + 37,145 (\text{BMI}) + 14,127 (\text{HATT}) - 4,042 (\text{HATTr}) + 954,984 (\text{CaTP}) + 194,845 (\text{Phospho}) + 11,353 (\text{Ca} \times \text{P}) + 0,159 (\text{PTH}) - 11,222 (\text{Vitamin D}) - 1,702 (\text{Ure}) - 0,175 (\text{Creatinin}) + 3,563 (\text{MLCT})$

4. BÀN LUẬN

Theo kết quả bảng 1, có thể nhận thấy giữa hai nhóm BTM được điều trị bảo tồn và LMCK không có sự khác biệt nhau về các thông số tuổi, giới, huyết áp, BMI, chỉ có MLCT thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm LMCK. Các yếu tố lâm sàng trên đây cũng không có mối tương quan có ý nghĩa với nồng độ các chất FGF 23, PTH hay Vitamin D trong các phân tích, ngoại trừ yếu tố tuổi có mối tương quan nghịch với nồng độ FGF 23 trong nhóm LMCK.

- Canxi và Phospho: Nồng độ FGF-23 trong nhóm BTM chưa lọc máu không có mối liên quan tuyến tính với nồng độ canxi toàn phần, phospho và tích số $\text{Ca} \times \text{P}$, tuy nhiên trong nhóm BTM lọc máu chu kỳ thì nồng độ FGF-23 có tương quan thuận với nồng độ canxi toàn phần, phospho và tích số $\text{Ca} \times \text{P}$ rất có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$, trong đó canxi toàn phần và tích số $\text{Ca} \times \text{P}$ có hệ số tương quan mạnh nhất ($r = 0,545$ và $0,433$). Tác giả Westerberg năm 2007 nghiên cứu trên 72 bệnh nhân BTM giai đoạn 1-5 cho thấy nồng độ FGF-23 có tương quan thuận với phospho máu ($r=0,69$, $p<0,001$) nhưng không có tương quan với nồng độ canxi máu [19]. Trong nghiên cứu Yan năm 2017 về mối liên hệ giữa FGF-23 với rối loạn lipid máu và xơ vữa động mạch cảnh ở bệnh nhân suy thận mạn bệnh nhân BTM giai đoạn 3 - 5 cho thấy logFGF-23 có tương quan thuận với canxi máu ($r = 0,37$), phospho máu ($r = 0,57$) và tích số canxi x phospho ($r = 0,64$) với $p < 0,001$ [9]. Như vậy, kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả khác trên thế giới.

- PTH: Khi chức năng thận giảm từ từ kích thích tăng cường tiết PTH hiện tượng này xuất hiện ngay ở BTM giai đoạn 2, kết hợp với tình trạng thiếu hụt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ và ứ đọng phosphate do suy giảm chức năng thận tác động trực tiếp đến chức năng của tuyến cận giáp. Qua nghiên cứu, FGF-23 không có mối liên quan tuyến tính với nồng độ PTH có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm BTM chưa lọc máu và lọc máu chu kỳ. Nhưng PTH có tương quan thuận với nồng độ Phospho, tích số Canxi- phospho, ure, creatinine và tương quan nghịch với nồng độ canxi toàn phần,

MLCT có ý nghĩa thống kê ở nhóm BTM chưa lọc máu. Theo nghiên cứu của Yan năm 2017 thì Log FGF-23 có tương quan thuận với logPTH với $r = 0,35$, $p < 0,001$ [9]. Nghiên cứu của Sliem Hamdy năm 2011 trên 46 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ, nồng độ FGF-23 có tương quan thuận với PTH ($r = 0,6$; $p = 0,001$), PTH có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với phospho máu ($r = 0,7$; $p = 0,001$) và tương quan nghịch với canxi máu ($r = -0,6$; $p = 0,001$) [15]. Nhưng trong nghiên cứu Yaghoubi năm 2016 trên 80 bệnh nhân BTM chưa lọc máu tại Iran cho thấy nồng độ FGF-23 không có tương quan có ý nghĩa thống kê với PTH ($r = -0,12$ với $p = 0,28$) [21]. Theo nghiên cứu của Westerberg trên 72 bệnh nhân BTM giai đoạn 1-5 thì logFGF-23 có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với PTH ($r = 0,56$; $p < 0,001$) nhưng phân tích trong nhóm BTM giai đoạn 4-5 thì mối tương quan này không có ý nghĩa thống kê ($r = 0,17$; $p = 0,35$) [18]. Như vậy, phân tích từ kết quả của các nghiên cứu khác nhau trên thế giới cho thấy kết quả về PTH còn khá khác biệt giữa các nghiên cứu.

- Vitamin D: Qua nghiên cứu trên 2 nhóm đối tượng bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy nồng độ FGF-23 không có liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ vitamin D. Trong nhóm BTM chưa lọc máu nồng độ Vitamin D tương quan thuận với nồng độ canxi toàn phần và tương quan nghịch với nồng độ phospho, tích số Canxi- phospho có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của Yaghoubi 2017 trên 80 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu, FGF 23 cũng không có mối liên quan và tương quan có ý nghĩa thống kê với Vitamin D ($r = -0,19$; $p = 0,33$) [21]. Tương tự như vậy, nghiên cứu của Westerberg trên 72 bệnh nhân BTM chưa lọc máu cho thấy FGF-23 không có liên quan tuyến tính với nồng độ vitamin D có ý nghĩa thống kê [18]. Nghiên cứu của Yasin ở 81 bệnh nhân từ 2 đến 25 tuổi bệnh thận mạn, nồng độ FGF-23 không có tương quan với vitamin D có ý nghĩa thống kê ($r = 0,0554$; $p = 0,6253$) [1]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới.

Qua khảo sát hồi quy tuyến tính đơn biến của các yếu tố trong nhóm BTM chưa lọc máu gồm tuổi, BMI, Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương canxi toàn phần, phospho, canxi x phospho, PTH, Vitamin D, creatinin, MLCT lên sự thay đổi của nồng độ FGF-23 cho thấy ure, creatinine, MLCT là 3 yếu tố ảnh hưởng lên LogFGF-23 nhiều nhất, có ý nghĩa thống kê, trong đó MLCT có ảnh hưởng nhiều nhất với hệ số tương quan $R^2 = 0,306$. Khi khảo sát hồi quy đa biến bằng, Phương trình hồi quy đa biến dự báo nồng độ FGF-23 là:

Log10(FGF-23) = 2,374+ 0,001 (Tuổi) - 0,003 (BMI) + 0,0001 (HATT) + 0,003 (HATTr) + 0,119 (CaTP) - 0,031 (Phospho) + 0,004 (Ca x P) + 5,832. 10^{-5} (PTH) + 0,001 (Vitamin D) - 0,008 (Ure) + 0,0001 (Creatinin) - 0,02(MLCT)

Với hệ số tương quan $R^2=0,597$ mô hình hồi quy đa biến này giải thích được 59,7% sự thay đổi của LogFGF-23 với $p<0,0001$.

Tương tự như vậy ở nhóm BTM lọc máu chu kỳ, khi xét hồi quy tuyến tính đơn biến cho thấy chỉ có nồng độ canxi toàn phần, phosphor, canxi x phospho và tuổi ảnh hưởng lên nồng độ FGF-23 có ý nghĩa thống kê. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến cho thấy phương trình hồi quy tuyến tính đa biến dự báo nồng độ FGF-23 là:

Nồng độ FGF-23 = -4241,48 + 1,01 (Tuổi) + 37,145 (BMI) + 14,127 (HATT) - 4,042 (HATTr) + 954,984 (CaTP) + 194,845 (Phospho) + 11,353 (Ca x P) + 0,159 (PTH) - 11,222 (Vitamin D) - 1,702 (Ure) -0,175 (Creatinin) + 3,563 (MLCT)

Với hệ số tương quan $R^2 = 0,579$ mô hình hồi quy đa biến này được 57,9% sự thay đổi nồng độ FGF-23.

Qua nghiên cứu của tác giả Vervloet và cộng sự năm 2012 trên 604 bệnh nhân BTM từ trung bình đến nặng cho thấy MLCT, phosphate máu, logarit nếp nồng độ PTH (lnPTH), mắc bệnh đái tháo đường, hút thuốc lá, protein niệu là các yếu tố ảnh hưởng lên logarit nồng độ FGF-23 (logFGF-23) có ý nghĩa thống kê. Khi phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với các biến độc lập là phospho máu, canxi máu, vitamin D, chức năng thận tồn lưu, tuổi, giới thì mô hình hồi quy đa biến này có hệ số tương quan $R^2=0,69$, có nghĩa là giải thích được 69% sự thay đổi của lnFGF-23 [17].

Theo kết quả khi nghiên cứu về FGF-23 của Yasuo Imanishi tại Osaka - Nhật Bản năm 2004 trên 158 bệnh nhân nam giới bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ, khi phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với FGF-23

là biến phụ thuộc còn biến độc lập là các yếu tố tuổi, thời gian lọc máu, phosphate máu, PTH, canxi, Kt/V cho thấy mô hình hồi quy tuyến tính có hệ số tương quan $R^2=0,532$, có nghĩa là giải thích được 53,2% sự thay đổi của nồng độ FGF-23 [20]. Trong một nghiên cứu khác của Maarten W Taal công bố năm 2014 trên 1664 bệnh nhân bệnh thận mạn với mức lọc cầu thận trung bình là 53 ml/ph/1,73m² sự biến đổi LogFGF-23 bị ảnh hưởng nhiều nhất của các biến độc lập là LogPTH, LogVitD, Canxi, phospho, MLCT và BMI với hệ số tương quan $R^2=0,23$. Theo tác giả Weber năm 2003 cho thấy trên bệnh nhân BTM giai đoạn cuối, khi phân tích hồi quy tuyến tính đa biến cho thấy nồng độ FGF-23 được lý giải tốt nhất bởi tích số Ca x P với hệ số tương quan $R^2 = 0,51$ và $p=0,004$ [16]. Tác giả Chathoth năm 2015 nghiên cứu trên 89 bệnh nhân BTM giai đoạn 3-5 cho thấy MLCT, creatinine và phospho máu là các yếu tố độc lập dự đoán sự biến đổi nồng độ FGF-23 có ý nghĩa thống kê trong mô hình hồi quy tuyến tính [2]. Như vậy theo các nghiên cứu khác nhau trên thế giới đã công bố, mặc dù đối tượng nghiên cứu có khác nhau về mức độ BTM, lọc máu chu kỳ hay chưa lọc máu, cỡ mẫu nhưng nhìn chung đều có kết quả khá giống nhau về FGF-23 đó là các yếu tố khoáng xương gồm phospho máu, canxi máu, tích số Ca x P là những yếu tố có ảnh hưởng lớn nhất trên sự biến đổi nồng độ FGF-23. Điều này khá tương đồng với kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi.

5. KẾT LUẬN

Có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ FGF-23 với các yếu tố ảnh hưởng tới sự rối loạn khoáng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ trong đó nồng độ canxi toàn phần, tích số Ca x P có hệ số tương quan lớn nhất. Ở nhóm bệnh thận mạn chưa lọc máu thì nồng độ ure, creatinin và MLCT ảnh hưởng mạnh nhất lên nồng độ FGF-23.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abeer Y, Daisy L, Luan Ch, Joaquín M, Guio F (2013), "Fibroblast growth factor-23 and calcium phosphate product in young chronic kidney disease patients: a cross-sectional study", *BMC Nephrol*; 14: 39.
2. Chathoth S, Al-Mueilo S, Cyrus C, Vatte C, Al-Nafaie A, Al-Ali R, Keating BJ, Al-Muhanna F, Al Ali A. (2015), "Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Concentration: Prediction of Mortality among Chronic Kidney Disease Patients", *Cardiorenal Med*; 6(1):73-82.
3. Deo R, Katz R, Shlipak MG, et al (2011), "Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study", *Hypertension*

;58:1021-1028.

4. Dhayat NA, Ackermann D, Pruijm M, et al (2016), "Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function", *Kidney Int*; 90:648-57.

5. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al (2011), "FGF23 induces left ventricular hypertrophy", *J Clin Invest*; 121:4393-408.

6. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al (2008), "Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis", *N Engl J Med*; 359:584-92.

7. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, *et al* (2011) "Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease". *Kidney Int* ;79:1370–8.
8. Isakova T, Xie H, Yang W, *et al* (2011), "Fibroblast growth factor 23 and risk of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease" *JAMA*;305:2432–9.
9. Jiayi Y, Minfang Zh, Zhaohui N, Shi J, Mingli Zh, Huihua P (2017), "Associations of serum fibroblast growth factor 23 with dyslipidemia and carotid atherosclerosis in chronic kidney disease stages 3-5D", *Int J Clin Exp Med* ;10(9):13588-13597
10. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, *et al* (2011), "FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic Dialysis", *J Am Soc Nephrol* ;22:1913–22.
11. Lutsey PL, Alonso A, Selvin E, *et al* (2014), "Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis risk in communities study", *J Am Heart Assoc* ;3:e000936.
12. Schottker B, Jorde R, Peasey A, *et al* (2014), "Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States", *BMJ* ;348:g3656.
13. Scialla JJ, Wolf M (2014), "Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease", *Nat Rev Nephrol* ;10:268–78.
14. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, *et al* (2014) "Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD", *J Am Soc Nephrol* ;25:349–60.
15. Sliem H, Tawfik G, Moustafa F, Zaki H (2011), "Relationship of associated secondary hyperparathyroidism to serum fibroblast growth factor-23 in end stage renal disease: a case-control study", *Indian J Endocrinol Metab*;15(2):105-9.
16. Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, *et al* (2014), "The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease". *Kidney Int* ;86:407–13.
17. Vervloet MG, van Zuilen AD, Heijboer AC, ter Wee PM, Bots ML, Blankestijn PJ, Wetzels JF; MASTERPLAN group study (2012), "Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease: an analysis of the MASTERPLAN cohort", *BMC Nephrol*;13:20.
18. Westerberg PA, Tivesten A, Karlsson MK, *et al* (2013), "Fibroblast growth factor 23, mineral metabolism and mortality among elderly men (Swedish MrOs)", *BMC Nephrol*;14:85.
19. 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.
20. Yasuo I (2004), "FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis", *Kidney int*, 65(5):1943–1946
21. Yaghoubi F, Ahmadi F, Lesanpezheshki M, Mahdavi Mazde M (2016), "A study on the association of serum fibroblast growth factor-23 with various indices of chronic kidney disease patients not yet on dialysis", *J Renal Inj Prev*. 22;5(2):104-7.