
Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease

Komchan Utamawatin, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD). Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a medium-sized uremic toxin that begins to accumulate as early as CKD stage 2, increasing progressively as glomerular filtration rate declines. This accumulation results from both increased production and reduced clearance of FGF23. The molecule binds to receptors on cardiac myocytes, triggering fibrotic signaling pathways that lead to myocardial hypertrophy and fibrosis. This cardiac remodeling heightens the risk of arrhythmias, heart failure, and cardiovascular mortality in CKD patients. Although significant progress has been made in understanding the regulation and biological actions of FGF23, effective treatments to reduce FGF23 levels or reverse cardiac remodeling remain limited. This article reviews the current understanding of FGF23 regulation and explores potential strategies to reduce its levels in order to improve cardiovascular outcomes in patients with CKD.

Keywords: FGF-23; kidney failure; dialysis; mortality; CVD; cardiac hypertrophy

Corresponding author: Komchan Utamawatin

Email: milano_bcc156@hotmail.com

Received: 4 June 2025; Revised: 14 July 2025; Accepted: 20 July 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.279894>



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ 23 และโรคหัวใจ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คมชาญ อุตมาวาทิน, บัญชา สิริระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดย fibroblast growth factor 23 (FGF23) จัดเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ กระตุ้นให้เกิดพังผืด และการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และเพิ่มโอกาสเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะ จนนำไปสู่การเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นได้ FGF23 จะมีระดับสูงขึ้นตั้งแต่โรคไตระยะที่ 2 และเพิ่มขึ้นจนสูงสุดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยสาเหตุที่ระดับ FGF23 ในเลือดสูงขึ้นนั้น เกิดจากการสร้างที่เพิ่มขึ้น ร่วมกับการกำจัดออกที่ลดลง และนำไปสู่ผลลัพธ์ต่าง ๆ ในปัจจุบันได้มีความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการสร้างโปรตีน FGF23 และปัจจัยที่มีผลต่อระดับ FGF23 เพิ่มขึ้น แต่ยังไม่มีความชัดเจนในการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิต หรือแก้ไขภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตที่เกิดขึ้นจาก FGF23 ได้อย่างมีประสิทธิภาพ บทความนี้จะรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อระดับ FGF23 และแนวทางการลดระดับ FGF23 เพื่อลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; ไตวายเรื้อรัง; หัวใจโต; หัวใจวาย; อัตราการตาย

บทนำ

ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) เป็นโปรตีนที่สร้างจากเซลล์กระดูก ออสติโอไซต์ (osteocyte) และออสติโอเบลาสต์ (osteoblast)¹ ถูกหลั่งออกจากเซลล์กระดูก แล้วไปออกฤทธิ์ที่ท่อไต (renal tubule) และอวัยวะเป้าหมาย โดยมีหน้าที่หลักคือ ควบคุมสมดุลของแร่ธาตุฟอสเฟต วิตามินดี และกระดูกในร่างกาย ดังนั้น FGF23 จัดเป็นโปรตีนกลุ่มฮอร์โมนที่มีความสำคัญต่อสมดุลของเกลือแร่และกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีระดับของ FGF23 ที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว ภาวะหลอดเลือดแดงตีตันและแคลเซียมในผนังหลอดเลือด และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

การควบคุมการสร้าง fibroblast growth factor 23

FGF23 ถูกสร้างโดยสารพันธุกรรม FGF23 ที่อยู่บนโครโมโซมที่ 12 โดยเซลล์กระดูกออสติโอไซต์และเซลล์กระดูกออสติโอเบลาสต์ เป็นเซลล์หลักในการสร้าง FGF23 นอกจากนี้ FGF23 ยังสามารถถูกสร้างได้จากเซลล์ไขกระดูกและเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง ซึ่งเชื่อว่าช่วยในการควบคุมและตอบสนองต่อภาวะเลือดจาง²

กระบวนการสร้าง FGF23 ในร่างกาย เพื่อไปออกฤทธิ์ประกอบด้วย 3 ขั้นตอนหลัก ดังต่อไปนี้³

ขั้นตอนที่ 1 คือ การควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนที่ระดับพันธุกรรม (transcriptional level)

ขั้นตอนที่ 2 คือ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนภายหลังการสร้าง (post-translational modification)

ขั้นตอนที่ 3 คือ การตัดย่อยโปรตีน FGF23 ก่อนการหลั่งออกจากเซลล์กระดูก (cleavage process)

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: คมชาญ อุตมาวาทิน

อีเมล: milano_bcc156@hotmail.com

รับบทความ: 4 มิถุนายน 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 14 กรกฎาคม 2568; รับผิดชอบ: 20 กรกฎาคม 2568



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ซึ่งผลของแต่ละขั้นตอนจะได้โปรตีน FGF23 ที่แตกต่างกันออกไป ทำให้การทำงานที่ต่างกัน ซึ่งแต่ละขั้นตอนการสร้างและเปลี่ยนแปลงของโปรตีน FGF23 จะถูกควบคุมโดยปัจจัยที่ต่างกัน

การควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนที่ระดับพันธุกรรม

กลไกหลักในการควบคุมหรือกระตุ้นการสร้าง FGF23 คือระดับของฟอสเฟตและแคลเซียมในเลือด วิตามินดี และพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกในการควบคุมการสร้าง FGF23 อย่างแน่ชัด แต่จากข้อมูลในหนูทดลองพบว่าระดับฟอสเฟตในเลือดที่สูงขึ้นเพียงอย่างเดียวจะไม่มีผลต่อระดับและการเปลี่ยนแปลงของ FGF23 แต่ต้องเป็นระดับฟอสเฟตและแคลเซียมในเลือดที่สูงร่วมกันจึงสามารถกระตุ้นการสร้าง FGF23 ได้⁴

โดยปกติแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด จะถูกขนส่งโดยแคลซิโปรตีน (calcioprotein particle, CPP) ซึ่งทำหน้าที่ในการขนส่งแคลเซียมและฟอสเฟตไปยังอวัยวะเป้าหมาย คือ เซลล์กระดูก ดังนั้นถ้าร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น จะมีการสร้าง CPP เพิ่มขึ้น เพื่อมาจับกับแคลเซียมกับฟอสเฟตป้องกันการตกตะกอนในหลอดเลือด ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ CPP ในหลอดเลือดจะกระตุ้นเซลล์ออสติโอไซต์และออสติโอเบลาสต์และมีการสร้าง FGF23 เพิ่มขึ้นตามมา⁵

นอกจากนี้ในหนูทดลองพบว่าเซลล์กระดูก osteocytes และ osteoblasts ยังสามารถรับรู้ระดับฟอสเฟตในเลือดได้โดยตรงผ่าน PiT2 channel (SLC20A2) ที่อยู่บนผิวเซลล์ เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสเฟตในเลือด

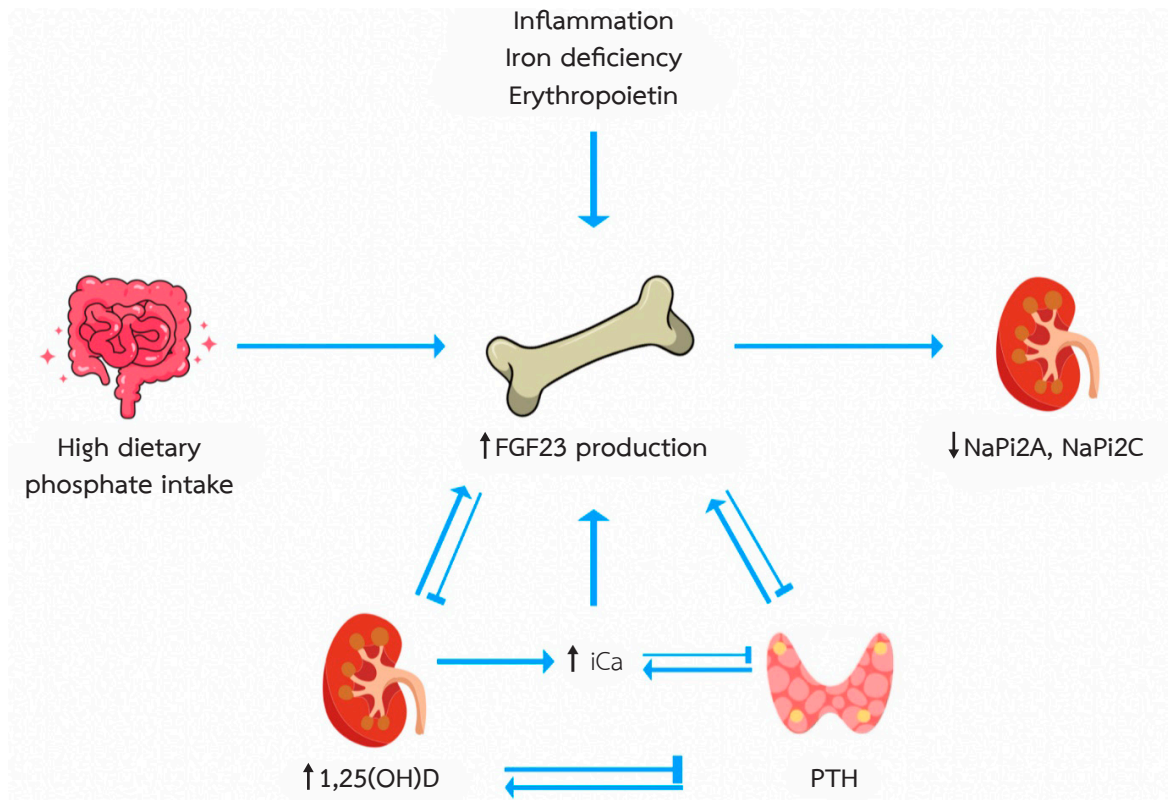
แคลซิไทรอล (calcitriol) หรือวิตามินดีที่อยู่ในรูปออกฤทธิ์ยังสามารถกระตุ้นการสร้าง FGF23 ได้โดยตรง โดยผ่านการกระตุ้น vitamin D responsive element ที่อยู่บนผิวเซลล์ออสติโอไซต์ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone, PTH) อาจกระตุ้นการสร้าง FGF23 ได้ ผ่านการทำงานของ PTH receptor แต่กลไกการกระตุ้นการสร้าง FGF23 ของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนยังไม่ทราบชัดเจน ในขณะที่เดียวกัน FGF23 ที่สูงขึ้นจะไปยับยั้งการสร้างแคลซิไทรอลและลดการสร้าง PTH แล้วส่งผลทำให้ระดับ FGF23 ในเลือดลดลงได้ ซึ่งเป็นกลไกเพื่อต้านฤทธิ์ของ FGF23 (compensatory response)^{3, 6}

นอกจากระดับฟอสเฟต แคลเซียม แคลซิไทรอล และพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ที่มีใช้ในการควบคุมการสร้าง FGF23 แล้วปัจจุบันยังพบว่ามีสารอื่นอีกหลายชนิดที่สามารถเพิ่มหรือลดการสร้าง FGF23 ได้ เช่น อีริโทรโพอิติน (erythropoietin) ที่สร้างจากเซลล์เพอร์ไซท์ (pericyte) สามารถเพิ่มการสร้าง FGF23 ได้ โดยจะกระตุ้นการสร้างจากทั้งเซลล์กระดูกและเซลล์ไขกระดูก แต่กลไกการทำงานและความแตกต่างระหว่าง FGF23 ที่สร้างจากเซลล์กระดูก และ FGF23 ที่สร้างจากไขกระดูกยังไม่ทราบชัดเจน³ หรือ ภาวะการอักเสบและไซโตไคน์ (cytokine) เช่น interleukin-6 และ tumor necrosis factor สามารถกระตุ้นการสร้าง FGF23 ได้ หรือภาวะขาดธาตุเหล็กก็สามารถเพิ่มการสร้าง FGF23 ได้เช่นกัน โดยกลไกในปัจจุบันยังไม่ทราบชัดเจน⁷ สรุปผลลัพธ์ของแคลเซียม ฟอสเฟต วิตามินดี และ PTH ต่อระดับ FGF23 ดังตารางที่ 1 และความสัมพันธ์ของแคลเซียม ฟอสเฟต วิตามินดี และ PTH กับการสร้าง และการออกฤทธิ์ของ FGF23 ในร่างกายแสดงในรูปที่ 1

ตารางที่ 1 ผลของฮอร์โมน fibroblast growth factor-23 พาราไทรอยด์ และวิตามินดี ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับเกลือแร่และฮอร์โมน^{6, 8}

	Calcium	Phosphate	Vitamin D	PTH	FGF23
FGF23	ไม่เปลี่ยนแปลง	ลดลง	ลดลง	ลดลง	
PTH	เพิ่มขึ้น	ลดลง	เพิ่มขึ้น		เพิ่มขึ้น
Vitamin D	เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้น		ลดลง	เพิ่มขึ้น

FGF23 = fibroblast growth factor 23, PTH = parathyroid hormone



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ของแคลเซียม ฟอสเฟต วิตามินดี และ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน กับ fibroblast growth factor-23
FGF23, fibroblast growth factor 23; NaPi, sodium dependent phosphate transporter protein; 1,25(OH)D, 1,25 dihydroxyvitamin D; iCa, ionized calcium; PTH, parathyroid hormone

การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนภายหลังการสร้าง^{3, 9, 10}

เมื่อเซลล์กระดูกสร้างโปรตีน FGF23 ออกมา จะถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนได้ผ่านการทำงานของเอนไซม์ในเซลล์กระดูก โดยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนของ FGF23 สามารถเกิดขึ้นได้ 2 กระบวนการ คือ การเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 180 หรือการเติมหมู่น้ำตาล (o-glycosylation) ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 178 เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนของ FGF23 จะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของ FGF23 โดยถ้าผ่านกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟตจะทำให้ FGF23 นั้นถูกสลายได้ง่ายมากขึ้น ทำให้อยู่ในรูปที่ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ในขณะที่เดียวกันถ้าผ่านกระบวนการเติมหมู่น้ำตาลจะทำให้ FGF23 นั้นทนทานต่อการทำลาย มีผลให้ FGF23 อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์เพิ่มมากขึ้น

การตัดย่อยโปรตีน fibroblast growth factor 23 ก่อนการหลั่งออกจากเซลล์กระดูก^{3, 7}

โปรตีน FGF23 (intact FGF23) ที่สร้างจะมีขนาด 32 กิโลดาลตัน และจะถูกเอนไซม์ furin-like protease ตัดออกที่ตำแหน่งกรดอะมิโน R176HTR179/S180/AE motif ออกเป็น N-terminal FGF23

ขนาด 20 กิโลดาลตัน และ C-terminal ขนาด 12 กิโลดาลตัน ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดถึงหน้าที่หลักของ N-terminal และ C-terminal FGF23 แต่เชื่อว่า C-terminal FGF23 สามารถจับกับ receptor เดียวกันกับ FGF23 ได้ แต่จะไม่สามารถกระตุ้นและส่งสัญญาณต่อภายในเซลล์ได้ ดังนั้นจึงเชื่อว่า C-terminal FGF23 จะทำหน้าที่ในการแย่งจับกับ FGF23 receptor มีผลให้ยับยั้งการทำงานของ FGF23 ช่วยในการควบคุมสมดุลของ FGF23 ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม

การออกฤทธิ์ของ fibroblast growth factor 23 ที่ไต^{6, 11, 12}

การทำงานของ FGF23 ที่ไต ต้องผ่านการทำงานร่วมกับโปรตีนโคลโธ (klotho) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ถูกสร้างจากท่อไตโดยท่อไตส่วนปลาย (distal tubule) จะเป็นตำแหน่งที่มีการสร้างโปรตีนโคลโธมากที่สุด โดยเมื่อ FGF23 จับกับ receptor ร่วมกับ klotho protein (FGF23-klotho complex) จะส่งผลที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) จะยับยั้งการดูดกลับของฟอสเฟต โดยการกระตุ้นผ่าน MAPK signaling pathway ทำให้ลดการแสดงออกของ

sodium-phosphate co-transporter type 2a และ type 2c (NPT2a, NPT2c) จึงลดการดูดกลับของฟอสเฟตทางท่อไต นอกจากนี้ FGF23 ยังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 1-alpha hydroxylase และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 24-hydroxylase เพื่อลดการสร้างวิตามินดีในรูปออกฤทธิ์ (1,25(OH)-vitamin D, active vitamin D) และเพิ่มการสลาย active vitamin D ทำให้มีระดับของ active vitamin D ลดต่ำลง มีผลให้ลดการดูดซึมของฟอสเฟตจากทางเดินอาหารร่วมด้วย

บริเวณท่อไตส่วนปลาย (distal tubule) FGF23 จะเพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมและโซเดียม ผ่านการเพิ่มทำงานของ sodium chloride co-transporter (NCC) และ transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 (TRPV5) โดยเชื่อว่า FGF23 เพิ่มการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลาย เพื่อทำให้เกิดภาวะโซเดียมในร่างกายมากขึ้น เพื่อลดการดูดกลับของโซเดียมและฟอสเฟตที่ท่อไตส่วนต้น ส่งเสริมให้เกิดการขับฟอสเฟตออกทางปัสสาวะมากขึ้น และเพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมที่ท่อไตส่วนปลาย เพื่อชดเชยการสูญเสียแคลเซียมจากพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และ active vitamin D ที่ทำงานลดลง ดังนั้นผลของ FGF23 ที่ไต คือควบคุมระดับของฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม เพื่อป้องกันผลเสียที่เกิดจากฟอสเฟตคั่งในร่างกาย

Fibroblast Growth Factor 23 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีระดับ FGF23 สูงขึ้น เนื่องจากมีจำนวนหน่วยไต (nephron) ลดลง ทำให้ร่างกายต้องมีการปรับตัว เพื่อเพิ่มการขับฟอสเฟตต่อหน่วยไตเพิ่มขึ้น เพื่อรักษาสสมดุลของฟอสเฟตในร่างกาย โดยกลไกหลักในการปรับตัวเพื่อรักษาสสมดุลของฟอสเฟตในร่างกายคือ การเพิ่มขึ้นของระดับ FGF23^{6,7} โดยในผู้ป่วยไตเรื้อรังจะพบระดับ FGF23 สูงขึ้นได้ตั้งแต่โรคไตเรื้อรังระยะที่ 2 โดยระดับของ FGF23 ที่เพิ่มขึ้นถือเป็นความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกลำดับแรกที่พบได้ในผู้ป่วยโรคไต ก่อนการเพิ่มขึ้นของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และการเพิ่มขึ้นของฟอสเฟต¹³

นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ยังมีการสร้างโปรตีนโคลธไธลดลง ทำให้การทำงานของ FGF23 ในการขับฟอสเฟตที่ท่อไตส่วนต้นทำงานได้ลดลง เนื่องจากการทำงานของ FGF23 ที่ท่อไตส่วนต้นต้องอาศัยโปรตีน Klotho (FGF23-Klotho complex) เพื่อช่วยให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ดังที่กล่าวไปข้างต้น¹² ผลลัพธ์สุดท้ายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงมีระดับฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้นจากหน่วยไตที่ลดลงร่วมกับโปรตีนโคลธไธที่สร้างได้ลดลง ถึงแม้จะมีระดับ FGF23 ที่สูงขึ้นแต่การลดลงของโปรตีนโคลธไธทำให้การขจัดฟอสเฟตทางไตได้ลดลง

Fibroblast Growth Factor 23 กับโรคหัวใจและหลอดเลือด

สาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่หนึ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁴ คือโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะหัวใจล้มเหลวจากกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างหนาตัว ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ส่วนใหญ่เกิดจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และภาวะหัวใจล้มเหลวจากกล้ามเนื้อหัวใจบางและบีบตัวลดลง ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงมีปัจจัยพิเศษเฉพาะโรคที่เป็นสาเหตุของความแตกต่างจากกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอื่นๆ¹⁵ อาทิเช่น มีการสะสมของยูริมีคทอกซินขนาดกลาง (middle molecule uremic toxin) และยูริมีคทอกซินที่จับกับโปรตีนอัลบูมิน (protein-bound uremic toxin) ภาวะอักเสบเรื้อรัง ภาวะเครียดทางออกซิเดชัน (oxidative stress) โปรตีนที่ผิดปกติจากกระบวนการคาร์บามิเลชัน (carbamylation) และความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก เป็นต้น

ในปัจจุบัน FGF23 จัดเป็นหนึ่งในยูริมีคทอกซินขนาดกลางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และไม่สามารถถูกกำจัดผ่านการบำบัดทดแทนไตได้ ดังนั้นจึงเกิดการสะสมเพิ่มขึ้นของ FGF23 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยจะมีระดับ FGF23 เพิ่มขึ้นตามอัตราการทำงานของไตที่ลดลง และจะมีระดับ FGF23 สูงสุดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยเฉพาะกลุ่มที่ไม่มีปัสสาวะแล้ว¹⁶ ระดับ FGF23 ในเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและโรคหัวใจที่เพิ่มสูงขึ้น^{17, 18} โดยมีหลักฐานจากการศึกษาต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

อัตราการเสียชีวิต

จากข้อมูลในการศึกษา Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) ที่ติดตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 2-4 จำนวน 3,879 ราย เป็นเวลานาน 3.5 ปี พบว่าระดับ FGF23 ในเลือดที่ควอร์ไทล์ที่ 2 จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต 1.3 เท่า, ที่ควอร์ไทล์ที่ 3 เพิ่ม 2.0 เท่า และที่ควอร์ไทล์ที่ 4 เพิ่ม 3.0 เท่า เมื่อเทียบกับระดับ FGF23 ในเลือดที่ควอร์ไทล์ที่ 1¹⁹ เช่นเดียวกันกับข้อมูลในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 10,044 ราย พบว่าระดับของ FGF23 ในเลือดเพิ่มขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น โดย FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้นทุก ๆ 1 ควอร์ไทล์จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต 1.8 เท่า¹⁸

การวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่า FGF23 ที่เพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่มอัตราการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 1.33 เท่า โรคหัวใจล้มเหลว 1.48 เท่า อัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจ 1.42 เท่า อัตราการเสียชีวิต 1.70 เท่า²⁰ และในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่าระดับ FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่มอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด 1.21 เท่า และอัตราการเสียชีวิต 1.39 เท่า²¹ นอกจากนี้การ

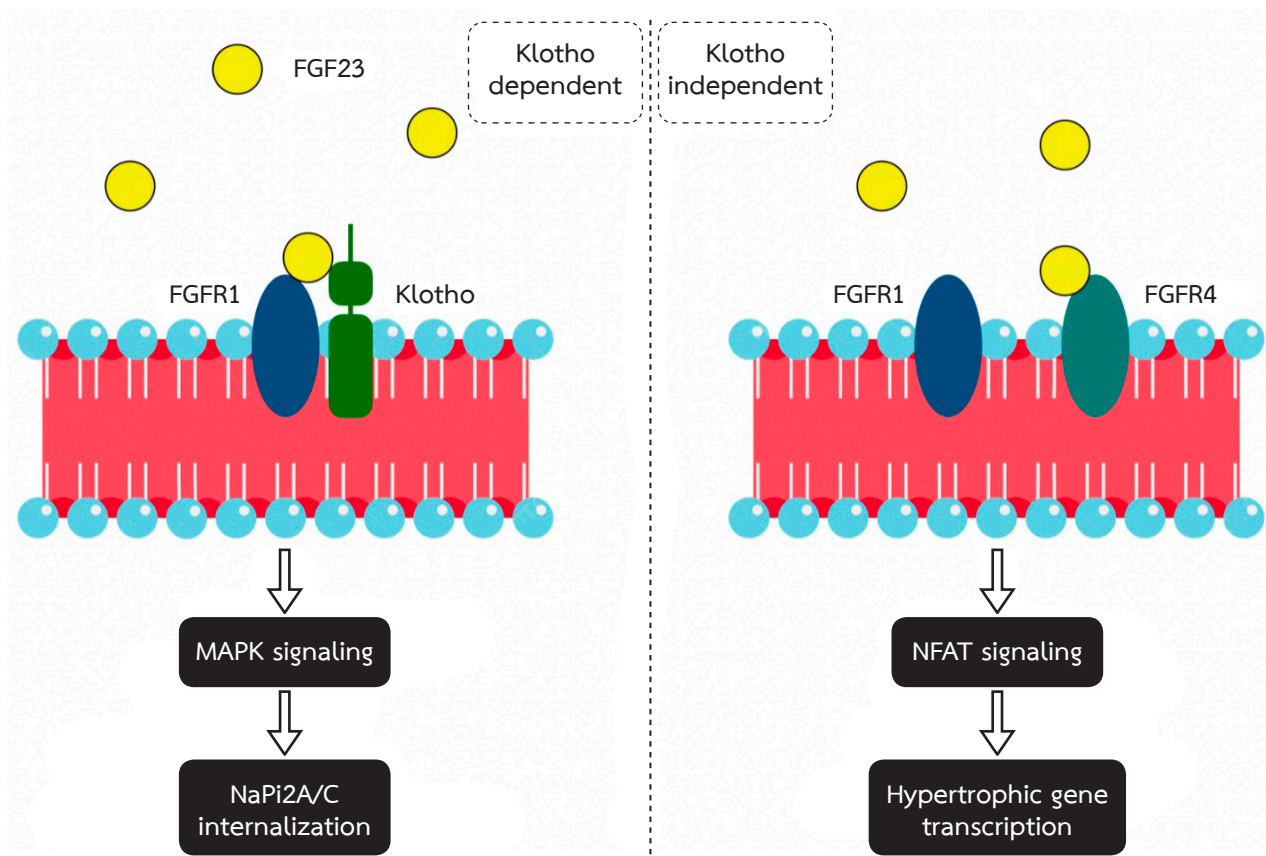
เปลี่ยนแปลงของระดับ FGF23 ในเลือดก็มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตเช่นกัน โดยข้อมูลจากการศึกษา CRIC ที่ติดตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตในช่วง 20-70 มล./นาที/1.73 ตร.ม. พบว่าร้อยละ 45 ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ FGF23 เมื่อติดตามระยะเวลา 5 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 4.49-15.23 เท่า¹⁷

โดยกลไกที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มี FGF23 ในเลือดสูงผ่านความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโต ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะหัวใจหยุดเต้นแบบเฉียบพลันและภาวะอัมพาตเรื้อรัง ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งจะมีผลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันร่วมด้วยและ FGF23 ยังยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของโรคติดเชื้อ นอกจากนี้ FGF23 ยังเพิ่มภาวะโลหิตจาง ผลจากสารไฮโดรคอร์ตโซลทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง การขาดธาตุเหล็ก ฮอโมน hepcidin สูงขึ้น และจากการยับยั้งการทำงานของฮอโมนอีริโทรโพอิติน อีกทั้งยังเพิ่มอัตราการลดลงของการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁹

ดังนั้นระดับ FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจเป็นการสะท้อนความรุนแรงของภาวะไตเรื้อรังในผู้ป่วยนั้น ๆ และการให้การรักษาเพื่อลดระดับ FGF23 ในเลือดอาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้

กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว

กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดไตทดแทน และสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ความเสี่ยงของการมีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) ที่พบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม¹⁴ โดยหนึ่งในกลไกที่ทำให้ผนังหัวใจหนาตัวขึ้นพบว่าเกี่ยวข้องกับระดับ FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้น นอกจากจะออกฤทธิ์ผ่านการจับกับโปรตีนโคโลเรเพื่อเพิ่มการกำจัดฟอสเฟตส่วนเกินในร่างกายแล้ว FGF23 ยังสามารถออกฤทธิ์โดยไม่ต้องอาศัยโปรตีนโคโลเรได้ โดยพบว่าที่กล้ามเนื้อหัวใจมี FGFR4 receptor ซึ่งเมื่อเกิดการจับกัน จะเกิดการกระตุ้นสัญญาณภายในเซลล์ผ่าน calcineurin-NFAT pathway และทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจหนาตัวเพิ่มขึ้นดังแสดงในรูปที่ 2²²



รูปที่ 2 การส่งสัญญาณภายในเซลล์ของ fibroblast growth factor 23

FGF23, fibroblast growth factor 23; FGFR, fibroblast growth factor receptor; NaPi, sodium dependent phosphate transporter protein; MAPK, mitogen-activated protein kinases; NFAT, nuclear factor of activated T cell

จากข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า เมื่อนำหนูทดลองมาฉีด FGF23 เข้าไป พบว่าที่กล้ามเนื้อหัวใจจะมีการเพิ่มขึ้นของสารพันธุกรรมที่สร้างโปรตีนเบต้า-ไมโอซิน (beta-myosin), brain natriuretic peptide (BNP), atrial natriuretic peptide (ANP) ร่วมกับการสร้างโปรตีนแอลฟา-ไมโอซิน (alpha-myosin) ลดลง ผลลัพธ์ทำให้มีการหนาตัวเพิ่มขึ้นของกล้ามเนื้อหัวใจ²³ ในหนูทดลองพบว่า FGF23 ที่จับกับ FGFR4 จะส่งสัญญาณทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น มีผลเพิ่มความแรงของการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่าง (ventricular contraction) แต่ในหนูทดลองที่ได้รับ FGF23 เป็นระยะเวลานาน คล้ายกับผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีระดับ FGF23 ในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน กลับทำให้เกิดการส่งสัญญาณผ่านแคลเซียมภายในเซลล์ที่ผิดปกติไป มีผลให้การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างลดลง²⁴

มีข้อมูลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าระดับ FGF23 ในเลือดที่สูงขึ้นมีผลต่อมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย และกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว ทั้งในประชากรทั่วไป ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อาทิเช่น การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีการติดตามประชากรทั่วไปในชุมชนเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่ากลุ่มประชากรที่มี FGF23 ในเลือดสูงจะสัมพันธ์กับมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายเพิ่มขึ้น การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง และการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนซ้ายลดลง²⁵ การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตระยะที่ 3-4 พบว่า ระดับ FGF23 ในเลือดที่สูงขึ้นจากส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานจะเพิ่มมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายร้อยละ 5 และเพิ่มโอกาสกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว 2.10 เท่า²⁶ เช่นเดียวกับผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่าระดับ FGF23 ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย²⁷

ผลจาก FGF23 ในเลือดที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังทำให้สมรรถภาพการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardio-vascular fitness) ลดลง โดยพบว่าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับ FGF23 ในเลือดสูง จะมีสมรรถภาพการใช้ออกซิเจนของร่างกายที่ต่ำลง (VO2 max) สัมพันธ์กับมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายที่สูงขึ้น^{27, 28}

ในขณะเดียวกันกลุ่มผู้ป่วย X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR) ที่เกิดจากความผิดปกติของพันธุกรรม ทำให้มีการสร้าง FGF23 เพิ่มขึ้น กลับไม่พบความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ หรืออัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นความผิดปกติที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงน่าจะเกิดจากความผิดปกติร่วมกันของทั้งระดับ FGF23 และความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก โดยภาวะผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจจะเกิดขึ้นเมื่อมีระดับฟอสเฟตในเลือดสูงร่วมด้วย ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่ม XLHR ที่มีภาวะขาดฟอสเฟต นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยัง

พบว่าการลดลงของโปรตีนโคลธอ (Klotho) ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของ FGF23 ขณะที่ในผู้ป่วย XLHR ระดับของโปรตีนโคลธอยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติ¹²

ภาวะหลอดเลือดแดงตีบตัน และแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด (vascular calcification)

ข้อมูลจากการศึกษา CRIC ไม่พบความสัมพันธ์โดยตรงของ FGF23 ต่อการเกิดภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดโดยการประเมินด้วยภาพรังสีคอมพิวเตอร์ พบว่าภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดจะมีความสัมพันธ์กับระดับฟอสเฟตในเลือดที่สูงขึ้นมากกว่า²⁹ เช่นเดียวกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ในประเทศสหรัฐอเมริกา ก็ไม่พบความสัมพันธ์โดยตรงของการเกิดภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดกับระดับ FGF23 ในเลือด²⁶

FGF23 อาจมีส่วนทำให้เกิดเซลล์เอนโดทีเลียมทำงานผิดปกติจากการสร้างสารไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ได้ลดลง ทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดลดลง¹¹ จากข้อมูลปัจจุบันยังไม่พบว่า FGF23 มีส่วนทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงตีบตัน และแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดโดยตรง แต่อาจจะมีส่วนให้การทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมทำงานผิดปกติ และเกิดภาวะแข็งตัวของหลอดเลือด (arterial stiffness) ตามมา

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ^{12,30}

ข้อมูลจากการศึกษา CRIC พบว่าหัวใจเต้นพริ้ว (atrial fibrillation) สามารถพบได้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยสัมพันธ์กับระดับ FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้น โดยความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้น 2.30 เท่าในกลุ่มที่มี FGF23 ในเลือดสูงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี FGF23 ต่ำ เช่นเดียวกันกับในการศึกษา Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) ในกลุ่มประชากรทั่วไปพบว่าระดับ FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้น 2 เท่า จะเพิ่มอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นพริ้วร้อยละ 41 โดยระดับ FGF23 ในเลือดที่สูงขึ้น จะสัมพันธ์กับอัตราการทำงานของไตที่ลดลง ซึ่งภาวะหัวใจเต้นพริ้วเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ้นเลือดอุดตันตามมา^{29, 31}

ข้อมูลจากหนูทดลองพบว่า FGF23 สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นแผ่วระรัว (ventricular fibrillation) ได้ โดยกระตุ้นผ่าน FGFR4 ทำให้มี QT prolongation และเกิดภาวะหัวใจเต้นสะดุดนำมาก่อน (premature ventricular contraction)³² เชื่อว่า FGF23 ทำให้เกิดภาวะผนังหัวใจหนาตัว เกิดผังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจและเพิ่มอัตราการเกิดโรคหัวใจล้มเหลว ทำให้การนำสัญญาณไฟฟ้าทำงานผิดปกติ จนนำไปสู่ความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดต่าง ๆ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงพบว่า FGF23 สามารถส่งสัญญาณไฟฟ้าที่ผิดปกติในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้โดยตรงอีกด้วย^{22, 30}

แนวทางการลดระดับ fibroblast growth factor 23^{12,16,33}

แนวทางการลดระดับ FGF23 ได้สรุปไว้ในตารางที่ 2 และมีรายละเอียดดังนี้

การควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือด

การควบคุมอาหาร³⁴จากการวิเคราะห์ห่อภิรมในปี พ.ศ. 2561 พบว่าการควบคุมอาหารที่มีฟอสเฟตสูงเป็นอาหารฟอสเฟตปกติสามารถช่วยลดระดับ FGF23 ในเลือดได้ โดยเปลี่ยนจากการรับประทานฟอสเฟตอนินทรีย์ (inorganic phosphate) เป็นฟอสเฟตอินทรีย์ (organic phosphate) ลดโปรตีนจากเนื้อสัตว์ และโปรตีนแปรรูป ลดการดื่มน้ำอัดลมและน้ำผลไม้ แต่ประสิทธิภาพของการลด FGF23 จากการควบคุมอาหารส่วนใหญ่จะได้ผลเพียงระยะเวลานั้นๆ เนื่องจากทางเวชปฏิบัติจริงในระยะยาวสามารถทำได้ยาก

การใช้ยาเพื่อจับฟอสเฟตในทางเดินอาหาร (phosphate binder) โดยพบว่ายาจับฟอสเฟตกลุ่มที่ไม่มีองค์ประกอบเป็นแคลเซียม (non-calcium based phosphate binder) จะสามารถลดระดับ FGF23 ในเลือดได้ โดยเฉพาะกลุ่มยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นองค์ประกอบช่วยลด FGF23 ในเลือดได้ดีที่สุด เนื่องจากสามารถช่วยรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กที่เป็นหนึ่งในปัจจัยกระตุ้นการสร้าง FGF23³⁵

การใช้ยาเพื่อลดการยับยั้งการดูดซึม เช่น tenapanor หรือ nicotinamide ซึ่งจะยับยั้งการทำงานของ sodium-hydrogen exchanger 3 (NHE3) และ sodium-dependent phosphate transport protein 2B (NaPi2B) ที่ลำไส้ ตามลำดับ สามารถลดระดับฟอสเฟตและระดับ FGF23 ในเลือดได้เช่นกัน^{16, 35}

การบำบัดทดแทนไต

FGF23 มีขนาดโมเลกุลอยู่ที่ 32 กิโลดาลตัน จัดเป็นกลุ่มยูรีมิกทอกซินขนาดกลาง ซึ่งไม่สามารถกำจัดด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิด low flux dialyzer แต่สามารถถูกกำจัดด้วยการพา (convection) โดยพบว่า การฟอกเลือดด้วยวิธี online-hemodiafiltration สามารถลดระดับ FGF23 ในเลือดได้ดีกว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิด high flux hemodialysis³⁶ การฟอกเลือดเข้มข้น (intensive dialysis) หรือการฟอกเลือดด้วยวิธี online-hemodiafiltration จะสามารถกำจัดฟอสเฟตออกได้มากขึ้น ทำให้ลดระดับฟอสเฟตในเลือดได้ ระดับฟอสเฟตในเลือดที่ต่ำลงจะลดการกระตุ้นการสร้าง FGF23 และทำให้ระดับ FGF23 ในเลือดลดลงได้³⁷ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าการกำจัด FGF23 ผ่านการฟอกเลือดด้วยวิธี

online-hemodiafiltration จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้¹⁶

ยาในกลุ่ม calcimimetics

ทำหน้าที่ในการจับกับ calcium sensing receptor (CaSR) และลดความไวของต่อมพาราไทรอยด์ต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมในเลือด โดยจากการศึกษา Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม calcimimetics จะสามารถลดระดับ FGF23 ในเลือดได้ โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการลดระดับ FGF23 มากกว่าร้อยละ 30 จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดอัตราการเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน และอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญ³⁸

Burosumab

ยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี ที่ออกฤทธิ์โดยการจับกับ FGF23 receptor เพื่อป้องกันการ ทำงานของ FGF23 แต่จากข้อมูลในหนูทดลองพบว่า การให้ยา burosumab ในหนูทดลองที่เป็นโรคไตเรื้อรัง จะทำให้ระดับของฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น เนื่องจากการจับฟอสเฟตทางไตลดลง และทำให้มีภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้น โดยจะเกิดภาวะแคลเซียมสะสมในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต โดยเฉพาะในกลุ่มหนูทดลองที่เป็นโรคไตเรื้อรังที่ยังมีปัสสาวะ³⁹

บทสรุป

FGF23 จัดเป็นยูรีมิกทอกซินขนาดกลางที่มีการสะสมในผู้ป่วยไตเรื้อรัง และมีระดับสูงที่สุดในระยะบ่าบัดทดแทนไต ในปัจจุบันพบว่า การเพิ่มขึ้นของ FGF23 ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เกิดผนังกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว เพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ และนำไปสู่อัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น โดยกลไกการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดขึ้นจาก FGF23 จะออกฤทธิ์ผ่าน FGF receptor 4 ซึ่งแตกต่างจากการทำงานที่ไต ที่จะอาศัย FGF receptor 1 ร่วมกับโปรตีนโคลิโธ ในปัจจุบันยังไม่พบการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของ FGF23 ที่กล้ามเนื้อหัวใจ โดยมีเพียงการรักษาด้วยการควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือด โดยการควบคุมอาหาร ยาจับกับฟอสเฟตในทางเดินอาหาร และการเพิ่มความเข้มข้นของการฟอกเลือดที่มีแนวโน้มลดระดับ FGF23 ได้ และการใช้ยาในกลุ่ม cinacalcet ที่พบว่าสามารถลดระดับ FGF23 ได้ และอาจลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

ตารางที่ 2 การรักษาเพื่อลดระดับ fibroblast growth factor 23³³

การศึกษา	จำนวน/ ระยะเวลา	eGFR (มล./นาที/ 1.73 ตรม.)	การรักษา	ผลลัพธ์
การจำกัดฟอสเฟตในอาหาร				
Diorio et al ⁴⁰	32 ราย 1 สัปดาห์	30±8	Very low protein diet (0.3 g/kg/d) + ketoanalog vs. Low protein diet (0.6 g/kg/d)	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 34 ลดระดับซีรั่มฟอสเฟตร้อยละ 12 ลดปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะร้อยละ 34
Moe et al ⁴¹	9 ราย 1 สัปดาห์	32±6	Vegetarian diet vs. Meat-based diet	ลดระดับซีรั่มฟอสเฟตร้อยละ 8 ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 27 กลุ่ม meat-based มีการเพิ่มซีรั่มฟอสเฟตและ FGF23
Sevelamer และ Lanthanum				
Oliveira ⁴²	40 ราย 6 สัปดาห์	35±16	Sevelamer vs. Calcium acetate	ลดปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะร้อยละ 41 ไม่ลดระดับซีรั่มฟอสเฟต ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 47
Chue ⁴³	109 ราย 36 สัปดาห์	50±13	Sevelamer vs. Placebo	ไม่ลดระดับ FGF23, ซีรั่มฟอสเฟต, และปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะ ลดระดับ FGF23 ในกลุ่มที่รับประทานยา มากกว่าร้อยละ 80
Isakova ⁴⁴	39 ราย 12 สัปดาห์	38±7	Lanthanum vs. Placebo	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 35 ไม่ลดระดับซีรั่มฟอสเฟตและปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะ
Ix ⁴⁵	205 ราย 12 เดือน	32	Nicotinamide vs. Lanthanum vs. Placebo	ไม่ลดระดับ FGF23 และซีรั่มฟอสเฟต Lanthanum ลดปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะร้อยละ 12
Block ⁴⁶	162 ราย 4 สัปดาห์	ระยะ ฟอกเลือด	Tenapanor vs. Placebo	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 9-27
Ferric citrate				
Block et al ⁴⁷	141 ราย 12 สัปดาห์	24±10	Ferric citrate vs. Placebo	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 34 ลดระดับซีรั่มฟอสเฟตร้อยละ 13 ลดปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะร้อยละ 39
Block et al ⁴⁸	199 ราย 9 เดือน	14±4	Ferric citrate vs. Standard of care	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 8 ลดอัตราการบำบัดทดแทนไต ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล
Intensified dialysis				
Zaritsky ⁴⁹	78 ราย 3 เดือน	ระยะ ฟอกเลือด	Short daily dialysis (5-6 times/week) vs. In-center dialysis (3 times/week)	ระดับ FGF23 ต่ำกว่าในกลุ่ม in-center dialysis (823 vs 2521 RU/ml)
Krijger ³⁶	404 ราย 1 ปี	ระยะ ฟอกเลือด	Online hemodiafiltration vs. High flux hemodialysis	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 11 ต่อเดือน

ตารางที่ 2 การรักษาเพื่อลดระดับ fibroblast growth factor 23³³ (ต่อ)

การศึกษา	จำนวน/ ระยะเวลา	eGFR (มล./นาที/ 1.73 ตรม.)	การรักษา	ผลลัพธ์
Calcimimetics				
Moe ³⁸	2,985 ราย 4 ปี	ระยะ ฟกเลือด	Cinacalcet vs. Placebo	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 59 (ที่สัปดาห์ที่ 20 และ 100) ในกลุ่มที่ระดับ FGF23 ลดลงได้มากกว่าร้อยละ 30 จะลดอัตราการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ร้อยละ 43, โรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 34, และหัวใจล้มเหลวร้อยละ 31
Wolf ⁵⁰	1,706 ราย 27 สัปดาห์	ระยะ ฟกเลือด	Etelcalcetide vs. Cinacalcet vs. Placebo	Etelcalcetide ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 56-68 Cinacalcet ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 41

FGF23, fibroblast growth factor 23; eGFR, estimated glomerular filtration rate

เอกสารอ้างอิง

- Clinkenbeard EL, Cass TA, Ni P, Hum JM, Bellido T, Allen MR, et al. Conditional Deletion of Murine Fgf23: Interruption of the Normal Skeletal Responses to Phosphate Challenge and Rescue of Genetic Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2016;31(6):1247–57. doi: 10.1002/jbmr.2792.
- Clinkenbeard EL, Hanudel MR, Stayrook KR, Appaiah HN, Farrow EG, Cass TA, et al. Erythropoietin stimulates murine and human fibroblast growth factor-23, revealing novel roles for bone and bone marrow. *Haematologica* 2017;102(11):e427–e30. doi: 10.3324/haematol.2017.167882.
- Agoro R, White KE. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions. *Nat Rev Nephrol* 2023;19(3):185–93. doi: 10.1038/s41581-022-00665-x.
- Rodriguez-Ortiz ME, Lopez I, Munoz-Castaneda JR, Martinez-Moreno JM, Ramirez AP, Pineda C, et al. Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(7):1190–7. doi: 10.1681/ASN.2011101006.
- Akiyama KI, Miura Y, Hayashi H, Sakata A, Matsumura Y, Kojima M, et al. Calciprotein particles regulate fibroblast growth factor-23 expression in osteoblasts. *Kidney Int* 2020;97(4):702–12. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.019.
- Kuro OM. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):27–44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3.
- Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(1):7–19. doi: 10.1038/s41581-019-0189-5.
- Musgrove J, Wolf M. Regulation and Effects of FGF23 in Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol* 2020;82:365–90. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034650.
- de Las Rivas M, Paul Daniel EJ, Narimatsu Y, Companon I, Kato K, Hermosilla P, et al. Molecular basis for fibroblast growth factor 23 O-glycosylation by GalNAc-T3. *Nat Chem Biol* 2020;16(3):351–60. doi: 10.1038/s41589-019-0444-x.
- Tagliabracci VS, Engel JL, Wiley SE, Xiao J, Gonzalez DJ, Nidumanda Appaiah H, et al. Dynamic regulation of FGF23 by Fam20C phosphorylation, GalNAc-T3 glycosylation, and furin proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(15):5520–5. doi: 10.1073/pnas.1402218111.
- Vervloet M. Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(2):109–20. doi: 10.1038/s41581-018-0087-2.
- Edmonston D, Grabner A, Wolf M. FGF23 and klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2024;21(1):11–24. doi: 10.1038/s41569-023-00903-0.
- Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(12):1370–8. doi: 10.1038/ki.2011.47.
- Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55(4):1553–9. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00391.x.

15. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(14):1823–38. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017.
16. Verbueken D, Moe OW. Strategies to lower fibroblast growth factor 23 bioactivity. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(10):1800–7. doi: 10.1093/ndt/gfab012.
17. Isakova T, Cai X, Lee J, Xie D, Wang X, Mehta R, et al. Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(2):579–90. doi: 10.1681/ASN.2017070772.
18. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584–92. doi: 10.1056/NEJMoa0706130.
19. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305(23):2432–9. doi: 10.1001/jama.2011.826.
20. Marthi A, Donovan K, Haynes R, Wheeler DC, Baigent C, Rooney CM, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Risks of Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(7):2015–27. doi: 10.1681/ASN.2017121334.
21. Gao S, Xu J, Zhang S, Jin J. Meta-Analysis of the Association between Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2019;47 Suppl 1(Suppl 1):24–30. doi: 10.1159/000496220.
22. Patel N, Yaqoob MM, Aksentijevic D. Cardiac metabolic remodelling in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2022;18(8):524–37. doi: 10.1038/s41581-022-00576-x.
23. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121(11):4393–408. doi: 10.1172/JCI46122.
24. Verkaik M, Oranje M, Abdurrachim D, Goebel M, Gam Z, Prompers JJ, et al. High Fibroblast Growth Factor 23 concentrations in experimental renal failure impair calcium handling in cardiomyocytes. *Physiol Rep* 2018;6(7):e13591. doi: 10.14814/phy2.13591.
25. Patel RB, Ning H, de Boer IH, Kestenbaum B, Lima JAC, Mehta R, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Long-Term Cardiac Function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13(11):e011925. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011925.
26. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collierone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119(19):2545–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844506.
27. Negishi K, Kobayashi M, Ochiai I, Yamazaki Y, Hasegawa H, Yamashita T, et al. Association between fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients. Comparison with B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Circ J* 2010;74(12):2734–40. doi: 10.1253/circj.cj-10-0355.
28. Halim A, Burney HN, Li X, Li Y, Tomkins C, Siedlecki AM, et al. FGF23 and Cardiovascular Structure and Function in Advanced Chronic Kidney Disease. *Kidney360* 2022;3(9):1529–41. doi: 10.34067/KID.0002192022.
29. Mehta R, Cai X, Lee J, Scialla JJ, Bansal N, Sondheim JH, et al. Association of Fibroblast Growth Factor 23 With Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease, From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *JAMA Cardiol* 2016;1(5):548–56. doi: 10.1001/jamcardio.2016.1445.
30. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J* 2018;39(24):2314–25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy060.
31. Mathew JS, Sachs MC, Katz R, Patton KK, Heckbert SR, Hoofnagle AN, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS). *Circulation* 2014;130(4):298–307. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005499.
32. Graves JM, Vallejo JA, Hamill CS, Wang D, Ahuja R, Patel S, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) induces ventricular arrhythmias and prolongs QTc interval in mice in an FGF receptor 4-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021;320(6):H2283–H94. doi: 10.1152/ajpheart.00798.2020.
33. Law JP, Price AM, Pickup L, Radhakrishnan A, Weston C, Jones AM, et al. Clinical Potential of Targeting Fibroblast Growth Factor-23 and alphaKlotho in the Treatment of Uremic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;9(7):e016041. doi: 10.1161/JAHA.120.016041.

34. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Hsu SP, Chiu YL, Chen HY, et al. Effects of lower versus higher phosphate diets on fibroblast growth factor-23 levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(11):1977–83. doi: 10.1093/ndt/gfy005.
35. Isakova T, Ix JH, Sprague SM, Raphael KL, Fried L, Gassman JJ, et al. Rationale and Approaches to Phosphate and Fibroblast Growth Factor 23 Reduction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(10):2328–39. doi: 10.1681/ASN.2015020117.
36. Bouma-de Krijger A, de Roij van Zuijdewijn CLM, Nube MJ, Grooteman MPC, Vervloet MG, Group CS. Change in FGF23 concentration over time and its association with all-cause mortality in patients treated with haemodialysis or haemodiafiltration. *Clin Kidney J* 2021;14(3):891–7. doi: 10.1093/ckj/sfaa028.
37. Cupisti A, Gallieni M, Rizzo MA, Caria S, Meola M, Bolasco P. Phosphate control in dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013;6:193–205. doi: 10.2147/IJNRD.S35632.
38. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015;132(1):27–39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876.
39. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012;122(7):2543–53. doi: 10.1172/JCI61405.
40. Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Russo L, Pota A, et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(4):581–7. doi: 10.2215/CJN.07640711.
41. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(2):257–64. doi: 10.2215/CJN.05040610.
42. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):286–91. doi: 10.2215/CJN.05420709.
43. Chue CD, Townend JN, Moody WE, Zehnder D, Wall NA, Harper L, et al. Cardiovascular effects of sevelamer in stage 3 CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(5):842–52. doi: 10.1681/ASN.2012070719.
44. Isakova T, Barchi-Chung A, Enfield G, Smith K, Vargas G, Houston J, et al. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(6):1009–18. doi: 10.2215/CJN.09250912.
45. Ix JH, Isakova T, Larive B, Raphael KL, Raj DS, Cheung AK, et al. Effects of Nicotinamide and Lanthanum Carbonate on Serum Phosphate and Fibroblast Growth Factor-23 in CKD: The COMBINE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(6):1096–108. doi: 10.1681/ASN.2018101058.
46. Block GA, Rosenbaum DP, Yan A, Greasley PJ, Chertow GM, Wolf M. The effects of tenapanor on serum fibroblast growth factor 23 in patients receiving hemodialysis with hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(2):339–46. doi: 10.1093/ndt/gfy061.
47. Block GA, Fishbane S, Rodriguez M, Smits G, Shemesh S, Pergola PE, et al. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with CKD Stages 3–5. *Am J Kidney Dis* 2015;65(5):728–36. doi: 10.1053/ajkd.2014.10.014.
48. Block GA, Block MS, Smits G, Mehta R, Isakova T, Wolf M, et al. A Pilot Randomized Trial of Ferric Citrate Coordination Complex for the Treatment of Advanced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(8):1495–504. doi: 10.1681/ASN.2018101016.
49. Zaritsky J, Rastogi A, Fischmann G, Yan J, Kleinman K, Chow G, et al. Short daily hemodialysis is associated with lower plasma FGF23 levels when compared with conventional hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(2):437–41. doi: 10.1093/ndt/gft382.
50. Wolf M, Block GA, Chertow GM, Cooper K, Fouqueray B, Moe SM, et al. Effects of etelcalcetide on fibroblast growth factor 23 in patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis. *Clin Kidney J* 2020;13(1):75–84. doi: 10.1093/ckj/sfz034.