Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

# Correlation between Fibroblast Growth Factor 23 and C-reactive Protein in Hemodialysis Patients

**Elham Ramezanzade[1], Salman Nikfarjam[2*], Masoomeh Namdar[1], Fatemeh Nejatifar[3]**

[1] Dept of Nephrology, Razi Clinical Research Development Unit, Razi Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
[2] Dept of Cardiology, Cardiovascular Diseases Research Center, Heshmat Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
[3] Razi Clinical Research Development Unit, Razi Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

**Article Info**

***Article type:***
Research article

***Article History:***
Received: 10 November 2021
Revised: 21 November 2021
Accepted: 21 December 2021

**** Correspondence to:***
Salman Nikfarjam
Dept of Cardiology, Cardiovascular Diseases Research Center, Heshmat Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
Email: dr.nikfarjam@gums.ac.ir

**A B S T R A C T**

**Introduction:** Fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels and inflammatory markers are usually elevated in End-Stage Renal Disease ESRD, and each is associated with adverse clinical outcomes. This study aimed to investigate the hypothesis that FGF23 was independently associated with C-reactive protein in ESRD.

**Material & Methods:** This cross-sectional study was performed on 254 ESRD patients undergoing hemodialysis. The sampling method was census so that all ESRD patients undergoing hemodialysis in the hemodialysis center of Razi Hospital, Rasht, Iran, in 2017, were included in the study. Data analysis was performed using SPSS software (version 26) through the Shapiro-Wilk test, Spearman correlation multiplication, and linear regression.
(Ethic code: IR.GUMS.REC.1396.123)

**Findings:** The median age of the patients was 60 years (age range: 49-69), and 57.9% of the cases were male. The mean and median amount of iFGF23 in patients were 59.5±14.6 and 62 pg/ml (50-70), respectively. Moreover, the median amount of CRP factor was 4 mg/l (1-11). The percentage of positive CRP in the studied patients was 72.9%, while the mean amount and standard deviation in the positive cases were 12.94±8.82. In multiple linear regression analysis, after controlling the effect of confounding variables (individual variables, blood parameters, and underlying diseases), there was a direct and significant relationship between iFGF23 and CRP (P=0.010, $\beta$=0.129, CI=0.032-0.226).

**Discussion & Conclusion:** The present study showed that increased FGF23 levels are independently associated with increased CRP levels in patients with ESRD. Future studies should evaluate whether inflammation alters the association between elevated FGF23 levels and adverse clinical outcomes in ESRD.

**Keywords**: C-reactive protein, End-stage renal disease, Fibroblast growth factor-23, Hemodialysis patients

➢ **How to cite this paper**

Ramezanzade E, Nikfarjam S, Namdar M, Nejatifar F. Correlation between Fibroblast Growth Factor 23 and C-reactive Protein in Hemodialysis Patients. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(1): 65-73.

© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences



[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.1.10.9 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.1.65 ]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام

JIUMS

P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸

E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵



# ارتباط میان فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و پروتئین واکنشی C در بیماران تحت همودیالیز

**الهام رمضان‌زاده[۱]، سلمان نیک‌فرجام[۲*]، معصومه نامدار[۱]، فاطمه نجاتی‌فر[۳]**

[۱] گروه نفرولوژی، مرکز تحقیقات توسعهٔ بالینی رازی، بیمارستان رازی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

[۲] گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، بیمارستان حشمت، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

[۳] گروه داخلی، مرکز تحقیقات توسعه بالینی رازی، بیمارستان رازی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

**اطلاعات مقاله**

**نوع مقاله:** پژوهشی

**تاریخ دریافت:** ۱۴۰۰/۰۸/۱۹

**تاریخ داوری:** ۱۴۰۰/۰۸/۳۰

**تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۰/۰۹/۳۰

**نویسنده مسئول:**
سلمان نیک فرجام
گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، بیمارستان حشمت، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
**Email:**
dr.nikfarjam@gums.ac.ir

**چکیده**

**مقدمه:** سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) و مارکرهای التهابی معمولاً در ESRD افزایش می‌یابد و هریک با نتایج بالینی نامطلوب همراه است. این مطالعه این فرضیه را آزمایش می‌کند که FGF23 به‌طور مستقل، با پروتئین واکنشی C در ESRD مرتبط است.

**مواد و روش ها:** این مطالعهٔ مقطعی روی ۲۵۴ بیمار ESRD تحت درمان با همودیالیز انجام‌شده است. روش نمونه‌گیری به‌صورت تمام‌شماری بوده است، بدین‌صورت که همهٔ بیماران ESRD تحت همودیالیز در مرکز همودیالیز بیمارستان رازی در شهر رشت، در سال ۱۳۹۶ وارد مطالعه شدند. برای تجزیه تحلیل داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک، ضریب همبستگی اسپیرمن و رگرسیون خطی استفاده گردید و تجزیه تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS vol.26 انجام شد.

**یافته‌ها:** میانهٔ سن بیماران ۶۰ سال (۴۹–۶۹) و ۵۷/۹ درصد مرد و میانگین و میانهٔ iFGF23 در بیماران به‌ترتیب ۱۴/۶±۵۹/۵ و ۶۲ pg/ml (۵۰–۷۰)؛ همچنین میانهٔ فاکتور CRP برابر با ۴ mg/l (۱–۱۱) بود. درصد CRP مثبت در بیماران مطالعه‌شده ۷۲/۹ درصد، میانگین و انحراف معیار در موارد مثبت ۸/۸۲±۱۲/۹۴ به‌دست آمد. در تحلیل رگرسیون خطی چندگانه، پس از کنترل اثر متغیرهای مخدوش‌کننده (متغیرهای فردی، مؤلفه‌های خونی و بیماری‌های زمینه‌ای) مشاهده شد که میان iFGF23 و CRP ارتباط مستقیم و معناداری وجود دارد (P=0.010، β=0.129، CI=0.032-0.226).

**بحث و نتیجه‌گیری:** مطالعهٔ حاضر نشان داد که افزایش سطح FGF23 به‌طور مستقل، با افزایش سطح CRP در بیماران مبتلا به ESRD ارتباط دارد. مطالعات آینده باید ارزیابی کنند که آیا التهاب ارتباط میان افزایش سطح FGF23 و پیامدهای بالینی نامطلوب در ESRD را تغییر می‌دهد یا خیر.

**واژه‌های کلیدی:** بیماران همودیالیزی، پروتئین واکنشی C، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳، مرحلهٔ آخر بیماری کلیوی

**استناد:** رمضان زاده، الهام؛ نیک فرجام، سلمان؛ نامدار، معصومه؛ نجاتی فر، فاطمه. ارتباط میان فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و پروتئین واکنشی C در بیماران تحت همودیالیز. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، اردیبهشت ۱۴۰۱؛۳۰(۱): ۷۳-۶۵.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.1.10.9 ]

[ DOI: 10.52547/sjimu.30.1.65 ]

حق‌مؤلف © نویسندگان

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.1.10.9 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.1.65 ]

## مقدمه

فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (Fibroblast Growth Factor 23) عاملی در جریان خون است که توسط استئوسیت‌ها ساخته می‌شود و نقش مهمی در هموستاز سیستمیک فسفات و متابولیسم ویتامین D دارد (۱). در بیماران مزمن کلیوی، فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ یک بیومارکر حساس برای اختلال در تنظیم کلیوی فسفات به‌شمار می‌آید، به‌طوری‌که سطوح آن در مراحل اولیهٔ اختلال عملکرد کلیه افزایش می‌یابد تا به فیلتراسیون گلومرولی در بیماران کمک کند و دفع فسفات از ادرار را بیشتر نماید (۲). سطح بالای FGF23 با مرگ‌ومیر در افراد مبتلا به مرحلهٔ آخر بیماری کلیوی (End-Stage Renal Disease) مرتبط است و با میزان فیلتراسیون گلومرولی رابطهٔ عکس دارد؛ همچنین داده‌های اخیر نشان می‌دهد که FGF23 به‌طور مستقیم، باعث ایجاد هیپرتروفی بطن چپ می‌شود و یک مبنای بیولوژیکی قابل‌قبول برای ارتباط مشاهده‌شده میان افزایش FGF23 و مرگ‌ومیر را نشان می‌دهد (۳)؛ همچنین گاتایرز و همکاران تأیید کردند که با کاهش ترشح گلومرولی به زیر ۶۰ میلی‌متر در دقیقه، سطوح FGF23 افزایش می‌یابد و این افزایش پیش از اینکه سایر علائم مربوط به وضعیت غیرطبیعی مواد معدنی ایجاد شوند و مستقل از میزان تغییرات فسفات سرم، صورت می‌گیرد. این یافته‌ها افزایش FGF23 را با کلسیفه شدن قلب و عروق و مرگ‌ومیر در بیماران دیالیزی مرتبط می‌دانند (۴).

پروتئین واکنشی C (C-reactive protein) یکی از پروتئین‌های فاز حاد است که در پاسخ به واکنش‌های التهابی (مانند عفونت‌ها، سرطان‌ها و بیماری‌های مزمن التهابی) توسط هپاتوسیت‌ها تولید و در داخل خون آزاد می‌گردد (۵). تولید این پروتئین توسط سلول‌های کبد، به‌طورکلی توسط سیتوکین‌های التهابی مانند اینترکولین ۱ (IL-1)، اینترکولین ۶ (IL-6) و Tumor necrosis factor (TNF-α) تنظیم می‌شود. به‌طورکلی، در یک واکنش التهابی غلظت آن از ۰/۸ mg/l با یک افزایش ۱۰۰۰ برابری در ظرف ۴۸ ساعت، به غلظتی حدود ۱۰ mg/l می‌رسد (۷، ۶). مطابق با برآوردها، CRP در افراد دیالیزی تا ۱۰ برابر افراد سالم بوده است. در بعضی از مطالعات، نشانه‌های سرولوژیک پاسخ التهابی فعال در ۳۰ تا۵۰ درصد بیماران ESRD دیده‌شده است (۸).

ارتباط غلظت بالای FGF23 در گردش و مرگ‌ومیر بیماران تحت همودیالیز یک یافتهٔ بالینی مهم بوده است (۹). جالب است که به‌نظر می‌رسد، این رابطه مستقل از تأثیر FGF23 بر هموستاز فسفات است. این داده‌ها نشان می‌دهد که رابطهٔ میان FGF23 و نتایج بالینی در CKD و مرحلهٔ نهایی بیماری کلیوی (ESRD) ممکن است شامل یک مسیر مکانیکی متفاوت باشد که هنوز ناشناخته است و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. شیوع بالایی از التهاب حاد در CKD و ESRD مشاهده‌شده است (۱۰). درواقع، افزایش غلظت نشانگرهای التهابی ازجمله پروتئین واکنشی C، مستقل از میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR)، در CKD ثبت گردیده است. نشان داده‌شده است که CRP بالا در مراحل ۳ و ۴ بیماری مزمن کلیوی، پیش‌بینی کنندهٔ مرگ‌ومیر ناشی از همه علت برخی عوامل، منجمله بیماری قلبی عروقی بوده (۱۰) و ممکن است منعکس‌کنندهٔ آسیب بافتی باشد (۱۱).

با توجه به شیوع بالای التهاب و FGF23 در ESRD و مشاهدهٔ اینکه هریک خطر پیامدهای بالینی نامطلوب را پیش‌بینی می‌کند، ما فرض می‌کنیم که افزایش التهاب در ESRD ممکن است بر تولید FGF23 تأثیر بگذارد و دست‌کم تا حدی ارتباط میان FGF23 و مرگ‌ومیر در بیماری کلیوی را توضیح دهد. یک مطالعهٔ کوچک ارتباط میان سطح بالای FGF23 و پروتئین واکنش‌پذیر C را در ۱۴۵ بیمار مبتلا به CKD اولیه گزارش کرده است (۱۲)؛ بنابراین، هدف در این مطالعه بررسی رابطهٔ FGF23 با CRP در بیماران مبتلا به ESRD تحت همودیالیز است.

## مواد و روش ها

*جمع‌آوری داده‌ها:* این مطالعهٔ مقطعی روی ۲۵۴ بیمار ESRD تحت درمان با همودیالیز انجام شد. روش

نمونه‌گیری به‌صورت تمام‌شماری بود، بدین‌صورت که همهٔ بیماران ESRD تحت همودیالیز در مرکز همودیالیز بیمارستان رازی در شهر رشت، ایران، در سال ۱۳۹۶ وارد مطالعه شدند.

*معیارهای خروج در این مطالعه:* ۱. بیماران با Decompensated Heart Failure که همراه با تشدید ادم، تنگی نفس و تپش قلب بودند؛ ۲. خونریزی فعال گوارشی؛ ۳. نارسایی کبدی حاد؛ ۴. انفارکتوس میوکارد؛ ۵. سکته مغزی؛ ۶. بیمارانی که کمتر از ۳ ماه از شروع دیالیزشان می‌گذشت.

اطلاعات دموگرافیک ضروری دربارهٔ سن بیمار، جنس، BMI، سابقهٔ مصرف سیگار، سابقهٔ فشارخون بالا، دیابت و مدت‌زمان دیالیز بیمار با استفاده از فرم جمع‌آوری اطلاعات از پرونده‌های بیماران استخراج گردید. از بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، نمونه خون ناشتا برای اندازه‌گیری سطح CRP با روش ELISA به آزمایشگاه فرستاده شد. اندازه‌گیری‌ها توسط کیت‌های IBL ساخت آلمان صورت گرفت. فسفر (P)، کلسیم (Ca)، هورمون پاراتیروئید (PTH) و ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در نمونه خون هر بیمار، پیش از شروع دیالیز اندازه‌گیری گردید. فسفر و کلسیم با استفاده از کیت‌های ممیزی ساخت یک شرکت ممیزی در ایرلند و PTH با استفاده از کیت‌های زیمنس چین اندازه‌گیری شد و ۲۵-هیدروکسی ویتامین D با استفاده از روش ELFA (روش آنزیمی مرتبط با فلورسنت) با کیت‌های Vidas اندازه‌گیری گردید. برای اندازه‌گیری Intact FGF23، میزان این عامل به‌صورت ناشتا با کیت الایزای FGF23 اندازه‌گیری و نمونه‌های سرمی به آزمایشگاه مرجع فرستاده شد.

*تحلیل آماری:* برای توصیف داده‌های کمی، ابتدا فرض نرمال بودن با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک ارزیابی گردید. اگر داده‌ها توزیع نرمالی داشتند، میانگین±انحراف معیار برای آن‌ها گزارش شد؛ در غیر این صورت، میانه و دامنهٔ میان چارکی گزارش گردید. برای تعیین همبستگی میان iFGF23 و CRP، به علت نبودِ نرمالیتی توزیع متغیرها، از ضریب همبستگی ناپارامتریک اسپیرمن استفاده شد. از رگرسیون خطی برای تعدیل اثر متغیرهای مخدوش‌کننده (متغیرهای فردی، مؤلفه‌های خونی و بیماری‌های زمینه‌ای) استفاده گردید. برای متغیر iFGF23 چون باقیمانده‌های نمونه عادی بودند، از هیچ‌گونه تغییری در متغیر وابسته استفاده نشد. حذف متغیرهای missing به روش pairwise صورت پذیرفت. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS vol.26 تجزیه‌وتحلیل گردید. برای همهٔ آزمون‌های آماری، $P<0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

اطلاعات دموگرافیک و بالینی ۲۵۴ بیمار در جدول شمارهٔ ۱ خلاصه‌شده است. میانهٔ سن بیماران ۶۰ سال (۶۹-۴۹)، ۵۷/۹ درصد مرد، تنها ۱۰/۶ درصد از بیماران مطالعه‌شده سیگاری و مدت‌زمان دیالیز ۴۷/۲±۵۱ ماه بود. ۴۰/۹ درصد از افراد مطالعه‌شده دیابت و ۷۳/۸ درصد فشارخون داشتند. میانگین تغییرات وزن میان دو جلسهٔ دیالیز ۲/۲۲±۱ کیلوگرم بود. در بررسی شاخص تودهٔ بدنی (BMI)، بیشتر نمونه‌ها (۵۰/۸۴ درصد) در محدودهٔ نرمال، ۲۷/۳۱ درصد با اضافه‌وزن، ۱۵/۱۳ درصد در محدودهٔ چاقی درجهٔ یک و ۴/۲ درصد در محدودهٔ چاقی درجهٔ دو قرار داشت. میانگین و میانهٔ iFGF23 در بیماران به‌ترتیب ۵۹/۵±۱۴/۶ و ۶۲ pg/ml (۷۰-۵۰) و میانهٔ فاکتور CRP برابر با ۴ mg/l (۱۱-۱) بود. درصد CRP مثبت در بیماران مطالعه‌شده ۷۲/۹ درصد، میانگین و انحراف معیار در موارد مثبت ۱۲/۹۴±۸/۸۲ بود که کمترین مقدار آن ۱ و بیشترین آن ۶۳ است.

بر اساس آزمون اسپیرمن، iFGF23 با سن ($r=0.856$ و $P=0.000$)، MCV ($r=0.202$ و $P=0.009$)، میزان فسفر ($r=-0.176$ و $P=0.023$)، اختلاف وزن پیش و پس از دیالیز ($r=-0.264$ و $P=0.001$) و Vit.D ($r=-0.201$ و $P=0.017$) ارتباط معنادار آماری داشت، به‌طوری‌که با

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.1.10.9 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.1.65 ]

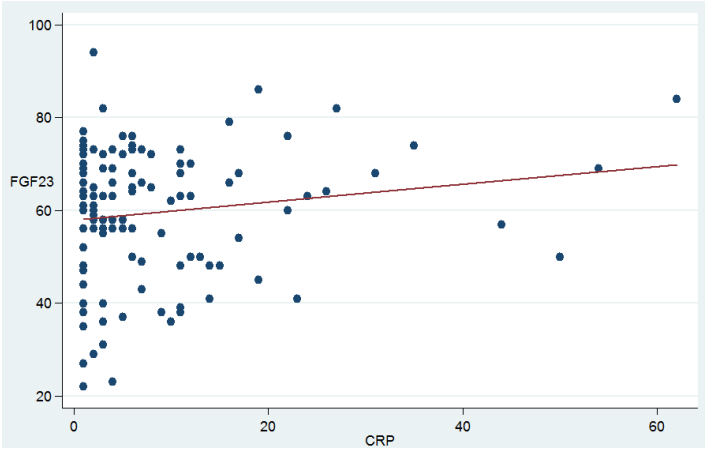
**جدول شمارهٔ ۱.** مشخصات بالینی و دموگرافیک بیماران مطالعه‌شده

| مشخصات | کل بیماران (N=254) |
|---|---|
| سن (سال) | ۶۰ (۶۹-۴۹) |
| جنس، مرد (درصد) | ۱۴۷ (۵۷/۹ درصد) |
| سیگار کشیدن (درصد) | ۱۰/۶ درصد |
| مدت‌زمان دیالیز (ماه) | ۴۷/۵۱±۲ |
| اختلاف وزن (پیش و پس از دیالیز) | ۲ (۱/۵ -۲) |
| فشارخون | ۷۳/۸ درصد |
| دیابت | ۴۰/۹ درصد |
| هموگلوبین | ۱۰/۱±۹/۸ |
| هماتوکریت | ۰/۰±۳۵/۰۵ |
| میانگین هموگلوبین بدن (MCH) | ۲۸/۷ (۳۰/۲۶-۴/۵) |
| میانگین غلظت هموگلوبین بدن (MCHC) | ۳۱ (۳۲-۲۰) |
| پلاکت | ۱۹۵ (۲۵۴-۱۵۴) |
| فریتین | ۲۴/۷±۸/۳ |
| پروتئین واکنشی C | ۴ (۱۱-۱) |
| فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ | ۶۲ (۷۰-۵۰) |
| وسعت توزیع گلبول‌های قرمز (RDW) | ۱۵/۲±۶/۲ |
| هورمون پاراتیروئید | ۳۱۹ (۴۱۷-۲۱۷) |
| کلسیم | ۸/۸ (۸/۳-۹/۵) |
| فسفر | ۵/۱±۷/۷ |
| ویتامین دی | ۱۴ (۱۹-۱۰) |

اختلاف وزن پیش و پس از دیالیز، Vit.D و میزان فسفر رابطهٔ معکوس و با سن و MCV رابطهٔ مستقیم داشت.

شکل شمارهٔ ۱ به بررسی ارتباط iFGF23 و CRP بر اساس ضریب همبستگی اسپیرمن می‌پردازد. بر اساس این ضریب (r=0.089 و P=0.348)، ارتباط این دو متغیر از لحاظ آماری معنادار نیست.

از رگرسیون خطی چندگانه به روش backward LR برای بررسی ارتباط iFGF23 و CRP به همراه متغیرهای دموگرافیک، بیماری‌های زمینه‌ای و مؤلفه‌های خونی استفاده شد. بر اساس نتایج جدول شمارهٔ ۲، متغیرهای RDW، IDWG، iPTH، MCH، DM، HTN، Age، Vit.D و CRP به‌عنوان predictorهای مرتبط با iFGF23 بودند؛ درنتیجه، پس از کنترل اثر متغیرهای مخدوش‌کننده (متغیرهای فردی، مؤلفه‌های خونی و بیماری‌های زمینه‌ای) مشاهده شد که میان iFGF23 و CRP ارتباط مستقیم و معناداری وجود دارد.




**شکل شمارهٔ ۱.** ارتباط میان iFGF23 و RDW

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.1.10.9 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.1.65 ]

**جدول شمارهٔ ۲.** الگوی رگرسیون چندگانه برای بررسی ارتباط میان iFGF23 و CRP

| متغیر | ضریب β | خطای استاندارد | سطح معناداری* | حدود اطمینان ضریب بتا |
|---|---|---|---|---|
| پروتئین واکنشی C | ۰/۱۲۹ | ۰/۰۴۹ | ۰/۰۱۰ | ۰/۰۳۲، ۰/۲۲۶ |
| فشارخون | -۳/۲۹۲ | ۱/۳۸۷ | ۰/۰۱۹ | -۶/۰۴۳، -۰/۵۴۲ |
| دیابت | -۲/۸۴۴ | ۱/۲۶۹ | ۰/۰۲۷ | -۵/۳۶۱، -۰/۳۲۷ |
| وسعت توزیع گلبول‌های قرمز | ۰/۶۷۸ | ۰/۲۹۲ | ۰/۰۲۲ | ۰/۰۹۹، ۱/۲۵۶ |
| ویتامین دی | -۰/۱۳۹ | ۰/۰۷۶ | ۰/۰۵۳ | -۰/۲۸۹، ۰/۰۱۱ |
| هورمون پاراتیروئید | ۰/۰۰۸ | ۰/۰۰۳ | ۰/۰۰۹ | ۰/۰۰۲، ۰/۰۱۴ |
| اختلاف وزن (پیش و پس از دیالیز) | -۱/۹۵۱ | ۰/۵۹۵ | ۰/۰۰۱ | -۳/۱۳۰، -۰/۷۷۲ |
| میانگین هموگلوبین بدن (MCH) | ۰/۵۴۵ | ۰/۱۹۱ | ۰/۰۰۵ | ۰/۱۶۶، ۰/۹۲۳ |
| سن | ۰/۷۷۲ | ۰/۰۴۳ | < ۰/۰۰۱ | ۰/۶۸۷، ۰/۸۵۷ |

* $P<0.05$

## بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعهٔ حاضر، ۲۵۴ بیمار ESRD که در سال ۱۳۹۶ در یک بیمارستان در استان گیلان تحت دیالیز قرار داشتند، وارد مطالعه گردیدند و سطح سرمی iFGF23 و CRP، مشخصات دموگرافیک و مارکرهای آزمایشگاهی در آنان اندازه‌گیری شد. یافتهٔ اصلی این مطالعه ارتباط میان iFGF23 و CRP در بیماران مبتلا به ESRD است که پس از کنترل عوامل مخدوش‌کنندهٔ بالقوه به‌دست آمد.

بر اساس مطالعهٔ ما، میانگین و میانهٔ iFGF23 در بیماران به‌ترتیب ۵۹/۵±۱۴/۶ و ۶۲ pg/ml (IQR 49–69) و میانگین سنی بیماران نیز ۵۸/۷±۱۴/۹ سال بود و به‌عنوان یکی از عوامل پیش‌بینی‌کنندهٔ تغییرات iFGF23 شناخته شد. در پژوهش جین و همکاران، میانگین سطح FGF23 سرم ۷۰۶۰±۱۳۵۰ RU/Ml بود و رگرسیون خطی ارتباط معناداری میان log FGF23 و سن نشان داد (۱۳). در مطالعهٔ میزوری و همکاران که روی ۳۳۲ بیمار همودیالیزی صورت گرفت، عوامل تعیین‌کنندهٔ سطح FGF23 سرم در بیماران سن، کلسیم، PTH، P، ویتامین D فعال و GNRI بودند (۱۴). علاوه بر این، در مطالعهٔ اچ‌اس‌یو هسو و همکاران، بیماران با FGF23 بالاتر، میزان ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، فسفر سرم و سن بالاتری داشتند (۱۵)؛ اما در مطالعهٔ ما، بیماران با iFGF23 بالاتر، سن بالاتر اما سطح ویتامین D پایین‌تری داشتند. در پژوهش حاضر، بر اساس آنالیز رگرسیون چندگانه پس از کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده، میان iFGF23 و iPTH ارتباط مثبتی مشاهده گردید؛ همچنین در مطالعهٔ مارسل و همکاران، آنالیز رگرسیون چندگانه نشان داد که میان سطح FGF23 سرم و PTH ارتباط آماری مثبت و معناداری وجود دارد (۱۶). در پژوهش ما، میان سطح FGF23 سرم با سطح RDW ارتباط آماری مثبت و معناداری مشاهده شد. در مطالعهٔ وان‌بردا و همکاران، میانهٔ iFGF23 و cFGF23 به‌ترتیب برابر با ۱۰۷/۳ pg/ml (IQR 65.1–162.2) و ۱۹۷/۵ pg/ml (IQR 110–408.5) بود. نتایج نهایی به این صورت بود که iFGF23 و cFGF23 افزایش داشتند. ارتباط آماری معناداری میان cFGF23 و RDW در بیماران CKD و CHF مشاهده گردید؛ اما ارتباط معناداری میان iFGF23 با فاکتور RDW در این مطالعه دیده نشد (۱۷).

در پژوهش حاضر، میانهٔ فاکتور CRP برابر با ۴ mg/l (IQR 1–11) بود و در آنالیز رگرسیون چندگانه، CRP به‌عنوان یکی از عوامل پیش‌بینی‌کنندهٔ تغییرات iFGF23 مشخص شد. در مطالعهٔ وان‌بردا و همکاران، میانهٔ CRP برابر با ۵ mg/l (IQR 2–11.3) بود و CRP تنها اندکی افزایش داشت که نشان می‌داد نمونه‌های مطالعه‌شده در یک حالت التهابی نسبتاً پایینی بودند (۱۷). نتایج ما با گزارش‌های پیشین

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.1.10.9 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.1.65 ]

مبنی بر ارتباط مستقیم میان افزایش سطح FGF23 و CRP در بیماران مبتلا به CKD که هنوز دیالیز نشده‌اند (۱۲) و در بیماران مبتلا به ESRD تحت همودیالیز (۱۸) مطابقت دارد. در میان بیماران مبتلا به ESRD، افزایش سطح FGF23 به‌طور مستقل با سطح بالایی ازCRP همراه است و احتمال بروز التهاب بیشتر است. این ارتباط مستقل از عملکرد کلیه و سایر عوامل مرتبط با التهاب بود.

با توجه به ارتباط میان التهاب، تصلب شرایین و کلسیفیکاسیون عروقی (۱۹) و برخی از مطالعات که ارتباط میان افزایش FGF23 و کلسیفیکاسیون در CKD و ESRD را نشان داده‌اند (۲۱، ۲۰)، این نتایج بینش جدیدی را دربارهٔ سازوکار بالقوه دیگری ارائه می‌دهد که زمینه‌ساز ارتباطات قوی میان افزایش FGF23، بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های کلیوی و مرگ‌ومیر است؛ بنابراین، برای تعیین اینکه آیا FGF23 ممکن است با ایجاد التهاب به تصلب شرایین و کلسیفیکاسیون عروقی کمک کند یا التهاب ممکن است از طریق تأثیر بر FGF23 به توسعهٔ بیماری کلیوی کمک نماید، به مطالعات بیشتری نیاز است.

چندین سازوکار می‌تواند زمینهٔ ارتباط میان سطح بالای FGF23 و نشانگرهای التهابی را ایجاد کند. افزایش FGF23 می‌تواند به‌طور غیرمستقیم با کاهش سطح ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین دی، سبب ایجاد التهاب شود. FGF23 با مهار ۱-هیدروکسیلاز کلیوی و تحریک ۲۴-هیدروکسیلاز که باعث تجزیهٔ ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین دی می‌گردد، سطح گردش ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین دی را کاهش می‌دهد (۲۳، ۲۲). ازآنجاکه کاهش سطح ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین دی با سطوح بالاتر IL-6 همراه است (۲۴) و درمان با آنالوگ‌های گیرندهٔ ویتامین دی سبب کاهش سطح CRP می‌شود، ممکن است سرکوب ۱و۲۵ دی هیدروکسی ویتامین دی به‌واسطهٔ FGF23 باعث التهاب گردد (۲۵).

احتمال دیگر این است که FGF23 مستقیماً باعث ایجاد التهاب می‌شود. اخیراً گزارش‌شده است که FGF23 قادر است در سلول‌هایی که کلوتو (گیرندهٔ FGF23 در کلیه) را بیان نمی‌کنند، از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های FGF که در کبد (۲۶) و بافت چربی وجود دارد (۲۷)، پیام‌رسانی کند؛ بنابراین، ممکن است که FGF23 بتواند باعث ایجاد مارکرهای التهابی مشتق از کبد، مانند CRP (۲۸)، از طریق آثار مستقل از کلوتو شود؛ بنابراین، برای بررسی اینکه آیا اثر دیگر FGF23 ایجاد سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در سلول‌های چربی و کبدی است یا خیر، به مطالعات بیشتری نیاز است. از سوی دیگر، ازآنجاکه کلوتو ممکن است خاصیت ضدالتهابی داشته باشد (۲۹) و بیان کلیوی آن در بیماران مبتلا به CKDو ESRD کاهش یابد (۳۰)، کمبود کلوتو ممکن است به‌عنوان واسطهٔ ارتباط میان افزایش FGF23 و التهاب باشد.

*محدودیت‌های مطالعهٔ حاضر:* همکاری نکردن تعدادی از بیماران برای بررسی از نظر بیماری‌های قلبی، یکسان‌سازی نکردن بیماران از نظر تغذیه و بررسی سوءتغذیه و چک نکردن سریال FGF23 حین همودیالیز از محدویت‌های این پژوهش بود؛ همچنین برای رسیدن به نتایج دقیق‌تر و کامل‌تر، به چک کردن فاکتور cFGF23 نیاز بود که به علت هزینه بالای کیت‌ها و تحریم‌های بین‌المللی امکان‌پذیر نبود.

پژوهش حاضر نشان داد که افزایش سطح FGF23 به‌طور مستقل، با سطح بالایی از CRP در بیماران مبتلا به ESRD همراه است. مطالعات آینده باید ارزیابی کنند که آیا التهاب ارتباط میان افزایش سطح FGF23 و پیامدهای بالینی نامطلوب در ESRD را تغییر می‌دهد یا خیر.

## تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همهٔ کسانی که در انجام این تحقیق ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می‌گردد.

**کد اخلاق:** این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان به شماره IR.GUMS.REC.1396.123 تایید شده است.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.1.10.9 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.1.65 ]

# References


1. Sugimoto H, Ogawa T, Iwabuchi Y, Otsuka K, Nitta K. Relationship between serum fibroblast growth factor-23 level and mortality in chronic hemodialysis patients. Int Urol and Nephrol 2014; 46:1:99-106. https://doi.org/10.1007/s11255-013-0386-2
2. Schnedl C, Fahrleitner-Pammer A, Pietschmann P, Amrein K. FGF23 in acute and chronic illness. Dis Markers. 2015; 2015. https://doi.org/ 10.1155/2015/358086
3. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. Am Soc Nephrol 2005; 16:7:2205-15. https://doi.org/10.1681/ASN.2005010052
4. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. J Am Coll Cardiol. 2007; 50:1:40-7. https://doi:10.1016/j.jacc.2007.02.067
5. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. J Periodontol. 2008; 79(8 Suppl):1544-51. https://doi.org/10.1902/jop.2008.080249
6. Agrawal A. CRP after 2004. Mol Immunol.2005; 42(8): 927-30.
7. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. Circulation. 2004; 109(21_suppl_1): II11-II14. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129507.12719.80
8. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The influence of inflammation on anemia in CKD patients. Int J Mol Sci .2020; 21:3:725. https://doi.org/10.3390/ijms21030725
9. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, at al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2008; 359:6:584-92. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706130
10. Menon V, Greene TO, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. Kidney int. 2005; 68:2:766-72. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00455.x
11. Stenvinkel P, Alvestrand A. Review articles: inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. Semin Dial. 2002; 15:5: 329-337. https://doi.org/10.1046/j.1525-139X.2002.00083.x
12. Manghat P, Fraser WD, Wierzbicki AS, Fogelman I, Goldsmith DJ, Hampson G. Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease. Osteoporos Int. 2010; 21:11:1853-61. https://doi.org/10.1007/s00198-009-1142-4.
13. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24:9:2792-6. https://doi.org/10.1093/ndt/gfp191
14. Mizuiri S, Nishizawa Y, Yamashita K, Ono K, Oda M, Usui K, et al. Lower serum fibroblast growth factor-23 levels may suggest malnutrition in maintenance haemodialysis patients. Nephrology. 2014; 19:9:568-73. https://doi.org/10.1111/nep.12290
15. Hsu JJ, Katz R, Ix JH, de Boer IH, Kestenbaum B, Shlipak MG. Association of fibroblast growth factor-23 with arterial stiffness in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29:11:2099-105. https://doi.org/ 10.1093/ndt/gfu101
16. Marsell R, Grundberg E, Krajisnik T, Mallmin H, Karlsson M, Mellstrom D, et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with parathyroid hormone and renal function in a population-based cohort of elderly men. Eur J Endocrinol . 2008; 158:1:125-30. https://doi.org/10.1530/EJE-07-0534
17. van Breda F, Emans ME, van der Putten K, Braam B, van Ittersum FJ, Kraaijenhagen RJ, et al. Relation between red cell distribution width and fibroblast growth factor 23 cleaving in patients with chronic kidney disease and heart failure. PLoS One. 2015; 10:6:e0128994. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128994
18. Ashikaga E, Honda H, Suzuki H, Hosaka N, Hirai Y, Sanada D, et al. Impact of fibroblast growth factor 23 on lipids and atherosclerosis in hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2010; 14:3:315-22. https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00796.x
19. Moe SM, Chen NX. Inflammation and vascular calcification. Blood purification. 2005;23:1:64-71. https://doi.org/10.1159/000082013
20. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun G, et al. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. Osteoporosis Int. 2012; 23:7:2017-25. https://doi.org/10.1007/s00198-011-1838-0
21. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24:3:948-55. https://doi.org/ 10.1093/ndt/gfn571
22. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. Kidney int. 2010; 78:10:975-80. https://doi.org/ 10.1038/ki.2010.313
23. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res. 2004; 19:3:429-35. https://doi.org /10.1359/JBMR.0301264
24. Isakova T, Gutiérrez OM, Patel NM, Andress DL, Wolf M, Levin A. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. J Ren Nut. 2011;


[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.1.10.9 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.1.65 ]

1;21:4:295-302. https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.07.002
25. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. Hypertension. 2008; 52:2:249-55. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113159
26. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest. 2011; 121:11:4393-408. https://doi.org/10.1172/JCI46122.
27. Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, Dickson AS, Goetz R, Eliseenkova AV, et al. Tissue-specific expression of βKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. J Biol Chem. 2007; 282:37:26687-95. https://doi.org/10.1074/jbc.M704165200
28. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. FEBS letters. 1989; 242:2:237-9. https://doi.org 10.1016/0014-5793(89)80476-4
29. Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, Oguro R, Hanasaki H, Kida I, et al. Klotho suppresses TNF-α-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-κB activation. Endocrine. 2009; 35:3:341-6. https://doi.org/10.1007/s12020-009-9181-3
30. Zivarpour P, Zargari F. Klotho protein as a diagnostic biomarker in chronic kidney disease. Razi J Med Sci. 2020; 27:2:91-102.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.1.10.9 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.1.65 ]