



# 19

## Overview of the causes and treatment of hyperphosphatemia

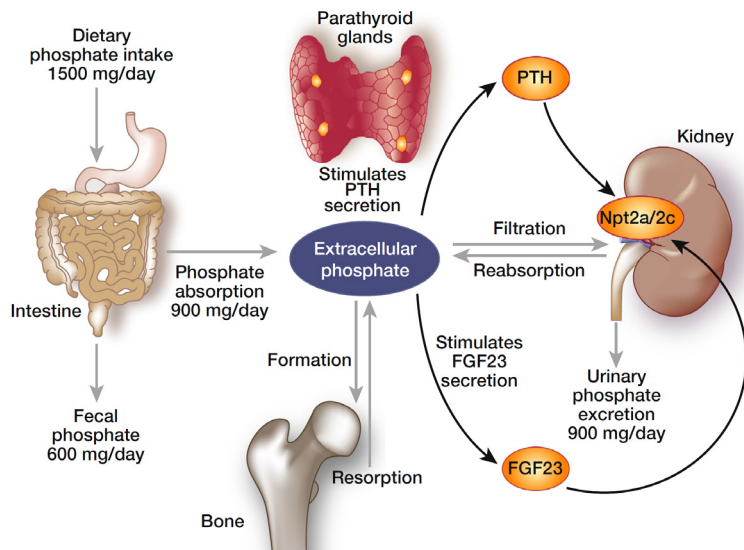
สุวศิน อุดมกาญจนนันท์

ฟอสเฟต ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) เป็นสารประกอบที่สำคัญของสิ่งมีชีวิตโดยทำหน้าที่เป็นโครงสร้างของ nucleic acid, adenosine triphosphate และ phospholipid ของเยื่อหุ้มเซลล์นอกจากนั้นยังเป็นหนึ่งในกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านการ phosphorylation

ฟอสเฟตในร่างกายของมนุษย์จะถูกเก็บไว้ในกระดูกและฟันร้อยละ 85 อยู่ใน soft tissues ร้อยละ 10 ถึง 15 และอยู่ใน extracellular fluids น้อยกว่าร้อยละ 1 ค่าปกติของฟอสเฟตในกระแสเลือดของผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 18 ปีคือ 2.5-4.5 มก./ดล. (0.81-1.45 มิลลิโมล/ลิตร) โดยการควบคุมฟอสเฟตในร่างกายจะขึ้นอยู่กับอวัยวะหลักคือการดูดซึมของลำไส้ การขับออกโดยไต การสลายจากกระดูก และควบคุมโดยฮอร์โมนที่สำคัญคือ parathyroid hormone (PTH), fibroblast growth factor 23 (FGF23) และ calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) (รูปที่ 1)

- การดูดซึมที่ลำไส้
  - o โดยเฉลี่ยการรับประทานฟอสเฟตคือประมาณ 1500 มก./วัน และจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายร้อยละ 40 ถึง 80 (เฉลี่ย 900 มก.) และถูกขับออกมาในอุจจาระเฉลี่ย 600 มก./วัน
  - o การดูดซึมจากลำไส้มี 2 วิธีการคือ passive paracellular pathway ผ่าน tight junction และ active transport pathway ผ่าน sodium-dependent phosphate cotransporter Npt2b โดย active transport นี้ถูกควบคุมโดย 1,25-dihydroxyvitamin D และ low phosphate diet ซึ่งจะกระตุ้น apical membrane expression ของ Npt2b

- การขับออกโดยไต
  - โดยเฉลี่ยปริมาณฟอสเฟตที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะคือ 900 มก./วัน (ใกล้เคียงกับปริมาณฟอสเฟตที่ถูกดูดซึมจากลำไส้)
  - หลังจากผ่านการกรองของ glomerulus ฟอสเฟตส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90 ของปริมาณฟอสเฟตทั้งหมดที่ถูกกรองออกจาก glomerulus) จะถูกดูดกลับที่บริเวณ proximal tubule ผ่าน Npt2a และ Npt2c
  - ปริมาณของ Npt2a บน apical membrane ของ proximal tubule cells จะถูกควบคุมโดย parathyroid hormone (PTH) และ fibroblast growth factor 23 (FGF23)
  - PTH จะลด Npt2a expression ผ่านกระบวนการ internalization ของ Npt2a จาก apical membrane ให้กลับมาอยู่ใน cytoplasm และลด Npt2a gene transcription
  - กระบวนการที่ FGF23 ใช้ควบคุม Npt2a expression นั้นยังไม่ปรากฏชัดเจนจากการศึกษาที่ผ่านมา แต่เชื่อว่ามีข้องเกี่ยวกับ Klotho ซึ่งเป็น obligate cofactor ของ FGF23 receptor ที่ cell membrane



รูปที่ 1. แสดงการควบคุมฟอสเฟตในร่างกาย<sup>(1)</sup>

## ภาวะฟอสเฟตสูงในกระแสเลือด (Hyperphosphatemia)

หมายถึงภาวะที่มีระดับฟอสเฟตในกระแสเลือดสูงมากกว่า 4.5 มก./ดล. ผู้ป่วยที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงจับพด้น (acute hyperphosphatemia) เพียงอย่างเดียวมักจะไม่มีอาการ แต่จะมีอาการเมื่อมีระดับของของแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมด้วยเช่น มีกล้ามเนื้อเกร็งกระตุกหรืออ่อนแรงร่วมกับมี

prolonged QTc interval สำหรับในภาวะที่มีฟอสเฟตสูงเป็นระยะเวลานาน (chronic hyperphosphatemia) เช่นในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรังจะมีผลให้ร่างกายเกิดความผิดปกติในระบบต่าง ๆ เช่น vascular calcification, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, secondary and tertiary hyperparathyroidism, osteitis fibrosa cystica และทำให้การดำเนินโรคไตเสื่อมเรื้อรังแย่ลงอย่างรวดเร็ว โดยสามารถแบ่งสาเหตุหลักได้เป็น 3 สาเหตุคือ pseudohyperphosphatemia, phosphate load, และ decreased renal excretion

### 1. Pseudohyperphosphatemia

เกิดจากเทคนิคการตรวจฟอสเฟตในเลือดโดยวิธี colorimetric assay นั้นสามารถถูกรบกวนได้จากภาวะที่มีสารประกอบอื่นในเลือดที่ปริมาณสูงเช่น hyperglobulinemia, hyperlipidemia, hyperbilirubinemia โดยกระบวนการถูกรบกวนนั้นเกิดจาก turbidity ที่สูงขึ้น กล่าวคือในการตรวจวัดระดับฟอสเฟตทั่วไปจะมีการใส่ ammonium molybdate เพื่อให้เกิดปฏิกิริยากับ inorganic phosphorus เกิดเป็น unreduced phosphomolybdate complex และจะถูกตรวจโดยใช้ photometry เพื่อหาปริมาณแสง UV ที่ถูก absorb และแปลผลเป็น inorganic phosphorus concentration ต่อไป แต่หากในเลือดที่นำมาตรวจมีสารอื่นที่สามารถจับกับ molybdate และเกิดเป็น complex ที่มีความขุ่นขึ้นก็จะรบกวนการอ่านผลของระดับฟอสเฟตในเลือดได้<sup>(2,3)</sup> นอกจากนั้นยังมีรายงานของ pseudohyperphosphatemia ในภาวะอื่นเช่น hepatosplenic schistosomiasis, liposomal amphotericin B, และการ contamination ของเลือดโดย heparin หรือ tissue plasminogen activator<sup>(2)</sup> ซึ่งอธิบายได้จากการรบกวนการวัดโดย colorimetric assay เช่นเดียวกัน

### 2. Phosphate load

คือการที่มีฟอสเฟตเข้าสู่ extracellular fluid เร็วกว่าความสามารถของไตที่จะขับออกได้ทัน แบ่งสาเหตุของ phosphate load ได้เป็นจาก 2 แหล่งคือ endogenous และ exogenous sources

2.1 Endogenous sources ได้แก่การที่มี severe cellular necrosis อย่างรวดเร็วและมีการปล่อย intracellular phosphate ออกมาสู่ extracellular compartment ดังที่พบใน tumor lysis syndrome, rhabdomyolysis หรือ massive hemolysis นอกจากนั้นในภาวะ lactic acidosis และ insulin deficiency (เช่นในภาวะ diabetic ketoacidosis) cellular uptake ของ phosphate จะลดลงและทำให้เกิด hyperphosphatemia ได้

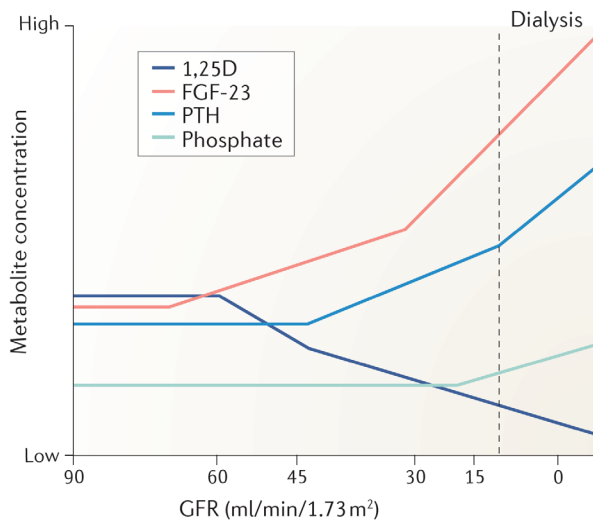
#### 2.2 Exogenous sources

- การได้รับ phosphate-containing laxatives ที่ใช้ในการเตรียมส่องกล้องทางเดินอาหาร ส่วนล่าง ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ laxatives ชนิดอื่นทดแทนเนื่องจากการใช้ phosphate-containing laxatives นั้นมีโอกาสเกิด hyperphosphatemia และ acute phosphate nephropathy ได้สูง แต่หากจำเป็นต้องใช้ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มี glomerular filtration rate (GFR) น้อยกว่า 60 มล.ต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร<sup>(4)</sup>

- Vitamin D intoxication จะมีการดูดแคลเซียมและฟอสเฟตเพิ่มมากขึ้นจากลำไส้ และระดับแคลเซียมที่สูงขึ้นในเลือดจะมีผลให้ PTH ลดลงและเกิด renal vasoconstriction ทำให้ลดการขับของฟอสเฟตที่ไตร่วมด้วย

### 3. Decreased renal excretion

3.1 Chronic kidney disease (CKD) จะเริ่มมีฟอสเฟตในเลือดสูงผิดปกติเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ CKD stage 4 (GFR <30 มล.ต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) (รูปที่ 2)



**รูปที่ 2.** แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสเฟตในเลือดและฮอร์โมนอื่นที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยที่เป็น CKD ระยะต่าง ๆ<sup>(6)</sup>

3.2 Abnormal tubular phosphate handling สามารถแบ่งได้เป็นความผิดปกติของฮอร์โมน PTH และ FGF23

#### 3.2.1 ความผิดปกติของ PTH

ในภาวะปกติ PTH จะทำหน้าที่ช่วยในการขับฟอสเฟตที่ไตตามกลไกที่กล่าวมาข้างต้น แต่หากมีระดับ PTH ที่น้อยลงหรือมีการตอบสนองของ proximal tubule ต่อ PTH ที่ลดลงก็จะทำให้เกิด hyperphosphatemia ร่วมกับ inappropriately low fractional excretion ของฟอสเฟตได้ (fractional excretion ของ phosphate น้อยกว่าร้อยละ 15)

- Hypoparathyroidism สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะหลังการทำ parathyroidectomy สำหรับสาเหตุอื่น ๆ คือ post neck radiation, autoimmune disease (type I autoimmune polyglandular syndrome), metastatic infiltration, heavy metal deposition (เช่น iron deposit ในผู้ป่วยทาลัสซีเมีย) และ genetic diseases

- ภาวะ resistance to PTH action หรือ pseudohypoparathyroidism คือภาวะที่ไตไม่ตอบสนองหรือตอบสนองต่อ PTH น้อยกว่าปกติ สาเหตุที่พบได้คือ loss of function mutation ของ guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating (GNAS) ซึ่งเป็น signaling protein ที่สำคัญในการทำงานของ PTH ทำให้ proximal tubule มี resistance ต่อ PTH และไม่สามารถขับฟอสเฟตได้
- Genetic diseases ที่ทำให้เกิด hypoparathyroidism หรือ pseudohypoparathyroidism แสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1.** แสดง genetic causes ของ hypoparathyroidism (low PTH) และ pseudohypoparathyroidism (high PTH)<sup>(3)</sup>

| Mutation  | Function   | Inheritance                            | Characteristics  |
|---|--|--|--|
| PTH   | Phosphaturic hormone and regulator of serum calcium        | Variable; loss of function             | Low PTH and serum calcium  |
| Glial cells missing homolog b (GCMB)                                      | Transcription factor for parathyroid gland development     | AD; loss of function                   | Low PTH and serum calcium  |
| Calcium-sensing receptor (CaSR)   | Regulation of PTH release and urinary calcium reabsorption | AD; gain of function                   | Low PTH ,low serum calcium and magnesium, hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis (Type V Bartter syndrome เป็นตัวอย่างหนึ่งในกลุ่มโรคนี้) |
| Guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating (GNAS) <sup>a</sup> | Encodes the stimulatory G-protein alpha subunit            | Maternally inherited; loss of function | High PTH, low serum calcium, low calcitriol level, hypothyroid, hypogonadism   |

**หมายเหตุ:** <sup>a</sup> ภาวะ pseudohypoparathyroidism บางครั้งจะพบ skeletal defects ร่วมด้วยคือมี short fourth metacarpal bones, mental retardation และ heterotopic ossification in subcutaneous tissue เรียก features นี้ว่าเป็น “Albright hereditary osteodystrophy” และเนื่องจาก GNAS เป็น signaling protein ของฮอร์โมนอื่น ๆ อีกหลายชนิดจึงทำให้มีความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่ออื่น ๆ ร่วมด้วยได้เช่น hypothyroid (thyroid gland resistant to TSH) และ hypogonadism (tissue resistant to gonadotropins and gonadotropin-releasing hormone)

- Hypomagnesemia มีผลทั้งลดการ secretion ของ PTH และ induce ให้เกิดภาวะ PTH resistance ในอวัยวะต่างๆ กลไกยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่าเกิดจากการลดลงของ cyclic adenosine monophosphate ในต่อมพาราไทรอยด์และใน target tissue<sup>(6)</sup>
- Hypermagnesemia มี calcimimetic effect ต่อ CaSR ที่ต่อมพาราไทรอยด์และยับยั้งการหลั่ง PTH ได้<sup>(3)</sup>
- ในภาวะ immobilization จะมี bone demineralization ทำให้เกิดการสลายแคลเซียมออกมาในเลือดมากขึ้นและกดการหลั่งของ PTH ผ่านการกระตุ้นของ CaSR ดังนั้นจึงมีฟอสเฟตในเลือดสูงและมีระดับ 1,25(OH)<sub>2</sub>D ต่ำตามมา<sup>(7)</sup>

### 3.2.2 ความผิดปกติของ FGF23

ความผิดปกติของ FGF23 ที่ทำให้เกิดภาวะ hyperphosphatemia นั้นเป็นผลจากการ mutation ที่ลดการทำงานของ FGF23 โดยอาจจะเป็นการลดระดับของ FGF23 โดยตรงหรือการลดลงของสารที่เกี่ยวข้อง เรียกรวมกันว่า “familial tumoral calcinosis” ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2.** แสดง genetic causes ของ FGF23-related hyperphosphatemia (familial tumoral calcinosis)<sup>(3)</sup>

| Mutation                                      | Function  | Inheritance               | Characteristics  |
|---|---|---------------------------|--|
| FGF23   | Phosphaturia, inhibition of 1,25(OH) <sub>2</sub> D production      | AR; loss of function      | Low intact but high carboxy-terminal FGF-23, high 1,25(OH) <sub>2</sub> D, ectopic calcification |
| N-acetylgalactosaminyltransferase 3 (GALANT3) | Post-translational glycosylation of FGF23, increase FGF23 stability | AR; loss of function      | Low intact but high carboxy-terminal FGF-23, high 1,25(OH) <sub>2</sub> D, ectopic calcification |
| Klotho  | FGF23 co-receptor   | Unknown; loss of function | High intact and carboxy-terminal FGF-23, high 1,25(OH) <sub>2</sub> D, ectopic calcification     |

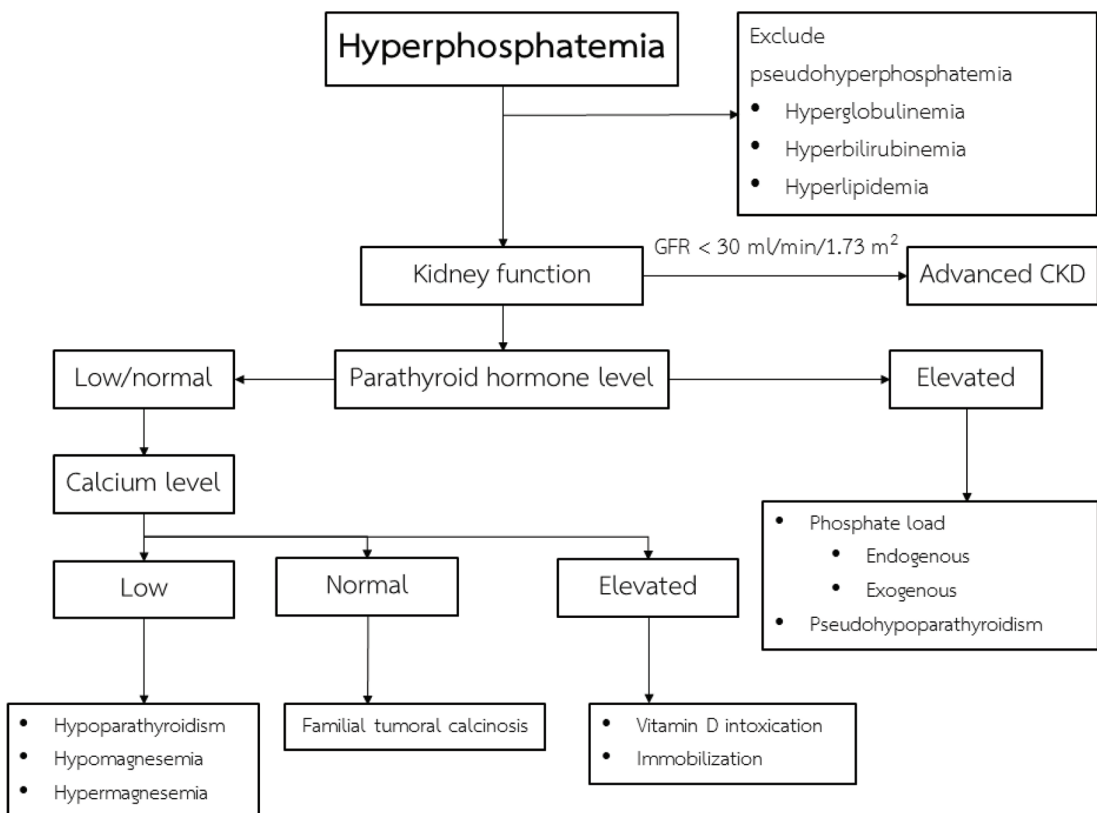
3.2.3 ภาวะ hyperphosphatemia ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ renal tubules แต่ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด

- Etidronate เป็นยาในกลุ่ม bisphosphonate ที่นำมาใช้รักษา osteoporosis มีรายงานการเกิด hyperphosphatemia ได้ในผู้ที่ใช้ยานี้ และสามารถทำให้ระดับฟอสเฟตสูงได้ถึง

6-9 มก./ดล. จากการศึกษาพบว่ามีการขับออกของฟอสเฟตที่ไตลดลงแต่ยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน<sup>(9)</sup>

- Acromegaly พบ hyperphosphatemia ร่วมด้วยได้ อธิบายจากการมี insulin-like growth factor I (IGF-I) ไปเพิ่มการดูดกลับฟอสเฟตที่ proximal renal tubule<sup>(9)</sup> อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในระยะหลังที่แสดงให้เห็นว่า IGF-I อาจจะมีการกระตุ้นให้มีการเพิ่มของ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ได้โดยตรงเช่นกัน<sup>(10)</sup>

แผนภาพที่ 1. แนวทางการวินิจฉัยภาวะ hyperphosphatemia



หมายเหตุ: สาเหตุของ hyperphosphatemia ในผู้ป่วยแต่ละรายอาจจะพบร่วมกันได้มากกว่าหนึ่งสาเหตุ

### การรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง

- การรักษาที่สำคัญที่สุดคือการแก้ไขสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง
- หากเป็นภาวะที่มีฟอสเฟตในเลือดสูงอย่างรวดเร็ว (acute hyperphosphatemia) และการทำงานของไตยังคงค่อนข้างปกติ พิจารณาการให้สารน้ำเพื่อเพิ่มการขับฟอสเฟตออกที่ไต

- ในภาวะที่ฟอสเฟตในเลือดต่ำค่อย ๆ สูงมานานพิจารณาให้ phosphate binders ร่วมกับการแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทาน low phosphate diet
- ในผู้ที่การทำงานของไตเหลือน้อยเช่น GFR <15 มล.ต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และไม่สามารควบคุมระดับฟอสเฟตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้โดยการใช้ยา ร่วมกับมีข้อบ่งชี้อื่น ๆ ในการบำบัดทดแทนไต แนะนำให้เริ่มการบำบัดทดแทนไตเพื่อควบคุมอาการและระดับฟอสเฟตในเลือดเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคไตเสื่อมเรื้อรังในอนาคต
- หากผู้ป่วยมีระดับแคลเซียมต่ำร่วมด้วย พิจารณาให้การรักษาโดยการให้แคลเซียมหรือ calcitriol (ในกรณีที่สามารถควบคุมระดับฟอสเฟตได้) ร่วมกับ thiazide diuretic เพื่อรักษาระดับแคลเซียมในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ
- ในผู้ที่มีภาวะ hypoparathyroidism และไม่สามารถรักษาระดับแคลเซียมหรือฟอสเฟตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้โดยการใช้ยาข้างต้น อาจพิจารณาให้ recombinant PTH twice-daily injection

### เอกสารอ้างอิง

1. Komaba H, Fukagawa M. Phosphate-a poison for humans? *Kidney Int.* Oct 2016;90(4):753-763.
2. Lovekar S, Chen JL. A 90-year-old man with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis.* Feb 2011;57(2):342-346.
3. Leaf DE, Wolf M. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis.* Feb 2013;61(2):330-336.
4. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):1-150.
5. Vervloet MG, Sezer S, Massy ZA, Johansson L, Cozzolino M, Fouque D. The role of phosphate in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* Jan 2017;13(1):27-38.
6. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* May 1976;5(3):209-224.
7. Bilancio G, Lombardi C, Pisot R, et al. Effects of prolonged immobilization on sequential changes in mineral and bone disease parameters. *Am J Kidney Dis.* May 2013;61(5):845-847.
8. Walton RJ, Russell RG, Smith R. Changes in the renal and extrarenal handling of phosphate induced by disodium etidronate (EHDP) in man. *Clin Sci Mol Med.* Jul 1975;49(1):45-56.
9. Quigley R, Baum M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on rabbit proximal convoluted tubule transport. *J Clin Invest.* Aug 1991;88(2):368-374.
10. Shah R, Licata A, Oyesiku NM, Ioachimescu AG. Acromegaly as a cause of 1,25-dihydroxyvitamin D-dependent hypercalcemia: case reports and review of the literature. *Pituitary.* Dec 2012;15 Suppl 1:S17-22.