

## Vysoké koncentrace FGF-23 jsou spojeny s nepříznivou prognózou hemodialyzovaných pacientů, a to bez vztahu k fosfatémii

*Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2008; 359:584–592.*

Cílem studie, publikované v roce 2008 v prestižním *New England Journal of Medicine*, je určit prognostický význam sérových koncentrací FGF-23 (fibroblast growth factor-23) u hemodialyzovaných pacientů, a to odděleně od prognostického významu fosfatémie.

FGF-23 byl popsán teprve před několika lety. Záhy však vzbudil velkou pozornost, neboť má zásadní význam v homeostáze fosforu a vitamínu D (Gutierrez, 2005; Razzaque, 2005; Liu, 2007). Je tvořen převážně v osteocytech. Působí hlavně v ledvinách, reprezentuje tedy hormonální osu ledvina-kost. V ledvině má dva účinky: snižuje zpětnou resorpci fosforu v proximálním renálním tubulu (patří mezi fosfatoniny) a inhibuje aktivitu 1- $\alpha$ -hydroxylázy.

Koncentrace FGF-23 u pacientů s poklesem funkce ledvin jsou až několiknásobně vysoké a při selhání ledvin jsou zvýšeny až exponenciálně (s širokým rozptylem hodnot mezi jednotlivými pacienty). Teoreticky by vysoké koncentrace FGF-23 u hemodialyzovaných pacientů mohly mít ochranný, ale i negativní prognostický význam. Rizikovými faktory jsou totiž jak hyperfosfatémie (tj. induktor vysoké koncentrace FGF-23), tak i nízká koncentrace kalcitriolu (tj. důsledek inhibice 1- $\alpha$ -hydroxylázy vlivem vysoké koncentrace FGF-23).

Prospektivní studie ArMORR (Accelerated Mortality on Renal Replacement) zahrnuje více než 10 000 osob, které zahájily hemodialyzační léčeni ve více než 1 000 HD centrech USA v letech 2004–2005. Z celkového počtu těchto osob 15 % zemřelo během prvního roku, 3 % byla transplantována, ve 4 % se obnovila reziduální funkce ledvin a 12 % změnilo dialyzační středisko, ostatní byly sledovány déle než jeden rok.

V první fázi prezentované studie byla ověřena souvislost mezi hyperfosfatémií a mortalitou (celý soubor 10 044 osob). Koncentrace nad 1,8 mmol/l zvyšovala riziko úmrtí o 20 % (tj. RR 1,2) ve srovnání s pacienty, jejichž koncentrace byla v referenčním rozmezí 1,1–1,4 mmol/l. Tento náleží je ve shodě s dřívějšími obdobnými studiemi, které – jak známo – byly podkladem pro stanovení přípustných koncentrací fosforu v séru u hemodialyzovaných osob podle dodnes platných KDOQI doporučení z roku 2003.

Při dalším kroku analýzy dat ArMORR byly ze základního souboru vyčleněny dvě podskupiny (200 osob, které po jednom roce sledování žily; 200 osob, které v prvním roce sledování zemřely). V obou byla analyzována koncentrace FGF-23 v séru při zahájení dialyzačního léčení, spolu s řadou dalších proměnných. Střední

koncentrace FGF-23 byly rozdílné: 2 260 RU/ml (zemřeli v prvním roce dialyzačního programu) vs. 1 406 RU/ml ( $p = 0,0001$ ; RU = reference unit, tj. arbitrární jednotky).

Při rozdělení koncentrací FGF-23 na čtyři skupiny podle kvartilů se relativní riziko úmrtí (RR) postupně zvyšovalo. Referenční skupina s nejnižším (prvním) kvantilem měla RR 1. Pro druhý kvartil bylo vypočítáno RR 1,6 (interval spolehlivosti [IS] 0,8–3,3), pro třetí kvartil 4,5 (IS 2,2–9,4) a pro čtvrtý, tj. nevyšší kvartil sérových koncentrací FGF-23 bylo RR 5,7 (IS 2,6–12,6). Jinými slovy, podskupina pacientů, která měla vstupní koncentrace FGF-23 v nejvyšším pásmu, měla téměř šestkrát (!) vyšší riziko úmrtí v prvním roce dialyzačního léčení. Takto markantně stoupající RR se stoupajícími koncentracemi FGF-23 bylo prokázáno i po zohlednění přidružených nemocí i laboratorních proměnných (mnoho-*rozměrová* statistická analýza).

Co je nejpodstatnější – negativní prognostický význam koncentrací FGF-23 byl patrný i u těch pacientů, kteří neměli hyperfosfatémii, tj. prognostický význam obou proměnných (FGF-23 a fosfatémie) nebyl vzájemně spojen.

Koncentrace FGF-23 byly stanoveny dvojí metodikou: cFGF-23 (c-terminální molekuly) a iFGF-23 (intaktní molekula, přibližně 32 kDa). V tištěné verzi článku jsou prezentovány výsledky c-terminálu. Mezi cFGF-23 a iFGF-23 byla však zjištěna těsná korelace a analýza mortality, založená na datech iFGF-23, ukázala shodné výsledky jako data cFGF-23. Koncentrace iFGF-23 vykazovaly nižší absolutní hodnoty (medián 1752 pro cFGF-23 a medián 713 pro iFGF-23); vysvětlením je retence cFGF-23 při selhání ledvin. Z hlediska cíle studie však nebylo podstatné, zda se stanovovalo cFGF-23 nebo iFGF-23.

V diskusi autoři zvažují, zda by se FGF-23 mohl stát novým biomarkerem v nefrologii). I když zvýšení relativního rizika mortality je téměř šestinásobné, přesto z dat studie nelze usuzovat na kauzální vztah. Autoři sami uzavírají, že jsou zapotřebí další studie s pečlivě zvažovaným protokolem sledování.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

*FGF-23 (fibroblast-growth factor 23) je v současné době jednou z nejvíce studovaných regulačních molekul v homeostáze fosforu. Patří mezi fosfatoniny neboli látky s fosfaturickým účinkem. Hlavním místem syntézy je kost. Hlavním místem biologického účinku jsou ledviny.*

*V ledvinách FGF-23 zasahuje na dvou úrovních: inhibuje zpětnou resorpci fosfátů v proximálním tubulu (zvyšuje fosfaturii) a inhibuje 1- $\alpha$ -hydroxylázu (snižuje produkci kalcitriolu). Důsledkem zvýšených hodnot FGF-23 je pokles fosfatémie a pokles systémové koncentrace kalcitriolu. Pokles fosfatémie by mohl být prognosticky příznivý, pokles koncentrace kalcitriolu naopak nepříznivý.*

*Důležitá, i když jen částečně známá, je souvislost mezi FGF-23 a parathormonem. Obě látky působí fosfaturicky, tj. obě chrání organismus před akumulací fosforu. Avšak zatímco parathormon zvyšuje syntézu kalcitriolu v ledvinách, FGF-23 ji snižuje. Není známo, jaký je relativní podíl těchto protichůdných aktivit, stejně tak není jasné, zda a jaký je přímý vztah mezi PTH a FGF-23. Některé studie upozornily na obtížnou kontrolu hyperparatyreózy u pacientů s vysokými koncentracemi FGF-23 (Nakanishi, 2005; Kazama, 2005).*

*Podle stávajících znalostí je primárním podnětem pro tvorbu FGF-23 hyperfosfatémie, resp. nálož fosfátů. Jak však vyplývá z údajů prezentované práce, mezi koncentrací FGF-23 v séru a souběžně změřenou fosfatémií může být vztah jen velmi volný.*

*Dosavadní poznatky vycházely z toho, že vysoké koncentrace FGF-23 jsou odrazem zátěže organismu fosforem. Určité trhliny do*

*představy, že FGF-23 bude mít negativní důsledky, přinesla nedávná studie, ve které FGF-23 oproti očekávání nebyla spojena s rizikem kalcifikací, ba právě naopak (dialyzovaní pacienti s nejvyššími hodnotami FGF-23 měli kalcifikace nejnižší) (Inaba, 2006).*

*Gutierrez a spol. naopak zjistili, že vysoké koncentrace FGF-23 jsou nepříznivé. Zvýšení FGF-23 v séru bylo spojeno s rizikem i tehdy, kdy sérové koncentrace fosforu (již) nebyly zvýšeny. To znamená, že na rozdíl od původní představy může být vztah mezi souběžně změřenou fosfatémií a koncentrací FGF-23 poměrně volný. Pak by tvorba FGF-23 byla regulována ještě jinými mechanismy, nebo by přetrvávala déle než vlastní hyperfosfatemický podnět.*

*Z výsledků je předčasné usuzovat na vhodnost či nutnost stanovovat koncentrace FGF-23 v séru. Lze však konstatovat, že pokud by fosfatémie byla hlavním induktorem tvorby FGF-23, je třeba ještě více zpřísnit požadavky na kontrolu koncentrací fosforu. Dále je vhodné se zaměřit na zkoumání toho, které (další) mechanismy zvyšují tvorbu FGF-23.*

*Naše znalosti o uremických toxinech a retinovaných molekulách, stejně jako znalosti o odchylkách regulací při selhání ledvin, jsou stále podrobnější a propracovanější. Jak ilustruje uvedená studie, jejich zkoumání ještě zdaleka není u konce.*

#### **Literatura**

- Gutierrez O, Izákova F, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205–2215.
- Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporosis Int* 2006;17:1506–1513.
- Kazama J, Sato F, Omori K. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1120–1125.
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor works? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1637–1347.
- Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono F, et al. Serum fibroblast growth factor 23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1171–1178.
- Razzaque M, St-Arnaud R, Taguchi T, et al. FGF-23, vitamin D and calcification: the unholy triad. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2032–2035.