

Aktualizacja diagnostyki

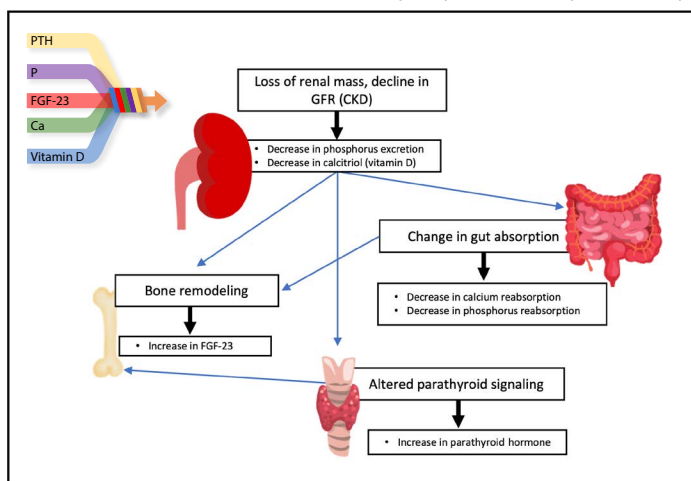
Test FGF-23 IDEXX

Czynnik FGF-23 jest biomarkerem stanu nerek. U kotów z wczesną postacią PChN (PChN stadia 1 i 2 wg IRIS*), test IDEXX FGF-23 zapewnia opartą na dowodach metodę w zakresie zalecania terapii polegającej na redukcji fosforanów.

Informacje wprowadzające

Przewlekła choroba nerek (PChN) dotyka wraz z wiekiem coraz więcej kotów – odnotowuje się ją u 0,1% kotów w wieku poniżej 9 lat, lecz u 30%-40% kotów powyżej 10 roku życia i aż u 80% kotów powyżej 15 roku życia^{1,3}. PChN powoduje istotną zachorowalność i śmiertelność w populacji starszych kotów⁴. Nerki są niezbędne w homeostazie fosforanów. W miarę rozwoju PChN i spadku wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate, GFR) stężenie fosforu wzrasta, powodując nierównowagę gospodarki fosforanowo-wapniowej⁵. Określa się to mianem przewlekłej choroby nerek – metabolicznej choroby kości (chronic kidney disease – metabolic bone disease, CKD-MBD; określana również jako mineralne zaburzenie kości) i opisuje złożony zespół, w którym biorą udział czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23), hormon przytarczyc (PTH), 1,25-dihydroksy D³ (1,25 witamina D₃, kalcytriol), wapń i fosfor (rys. 1)⁶. Zespół CKD-MBD prowadzi do przewlekłego podwyższonego poziomu FGF-23 u większości pacjentów. Istnieją silne dowody kliniczne, zarówno z literatury dotyczącej ludzi, jak i weterynaryjnej, że czynnik FGF-23 często pozwala na rozpoznanie zaburzeń mineralnych i przeciążenia fosforem (CKD-MBD) wcześniej niż badanie fosforu całkowitego w surowicy i jest cennym narzędziem w leczeniu PChN u kotów⁷⁻¹⁰.

Wykazano, że czynnik FGF-23 wzrasta wraz z nasileniem PChN u ludzi i kotów⁹⁻¹¹. Jednakże nie poprzedza on w konsekwentny sposób trwałego wzrostu biomarkerów nerkowych (SDMA, kreatynina, BUN).

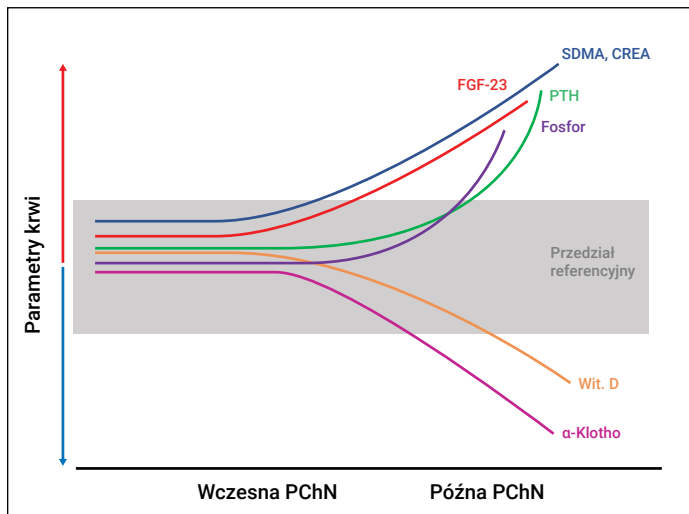


Rysunek 1. Uproszczony schemat fizjologii czynnika FGF-23 w przebiegu PChN. Utrata GFR prowadzi do spadku wydalania fosforu, ekspresji α -Klotho i produkcji kalcytriolu, co prowadzi do przebudowy kości i wzrostu stężenia krążącego czynnika FGF-23. Zaburzenia równowagi mineralnej, a konkretnie wapnia i fosforu, zmieniają metabolizm jelitowy i reabsorpcję, co jeszcze bardziej przyczynia się do dalszego rozwoju metabolicznej choroby kości. Ze względu na wpływ na sygnalizację bezpośrednią związaną ze zmniejszeniem ilości wapnia, ostatecznie obserwuje się wtórny wzrost PTH i oznacza się go jako nerkową wtórną nadczynność przytarczyc.

Badanie czynnika FGF-23 nie służy do stosowania jako główne narzędzie diagnostyczne do rozpoznawania PChN u kotów, lecz raczej jako przydatny wskaźnik potrzeby interwencji terapeutycznej, a także potencjalnie w rokowaniach^{10,12,13}. Zmienność poziomu FGF-23 we wczesnej fazie PChN u kotów jest prawdopodobnie spowodowana wieloma różnymi elementami jednocześnie, które oprócz metabolizmu fosforanów obejmują etiologię PChN i złożoność MBD. Wykazano, że metabolizm fosforanów jest wyjątkowo ważny w przypadku wszystkich stadiów PChN u kotów. Wykazano, że zalecane diety sprzyjające zdrowiu nerek poprawiają jakość życia i wydłużają je, jeżeli są konsekwentnie stosowane i wdrażane we wczesnych stadiach PChN u kotów^{3,14}. Obecnie są prowadzone szeroko zakrojone dyskusje wśród lekarzy weterynarii w zakresie czasu rozpoczęcia diety, składu diety oraz włączenia lub ograniczenia danych składników u kotów z rozpoznaną PChN. Konieczne są dalsze badania w celu lepszego zdefiniowania specyficznych zalet i wad terapeutycznych diet nerkowych^{8,21,29}. Czynnik FGF-23 w pewnym stopniu rozjaśnia sytuację, sygnalizując obecność zespołu CKD-MBD i potencjalne przeciążenie fosforanami we wczesnym stadium PChN¹⁵. Podwyższony wynik FGF-23 po rozpoznaniu PChN przemawia za stosowaniem terapii zmniejszającej ilość fosforanów, z których najbardziej dostępne jest ograniczenie fosforanów w diecie. Czynnik FGF-23 w osoczu skorelowano z rokowaniem u ludzi z PChN, a badania z literatury weterynaryjnej sugerują, że wyższe początkowe stężenie FGF-23 może być negatywnym wskaźnikiem prognostycznym u kotów z PChN¹⁶. Prawdopodobnie FGF-23 dostarczy podobnych informacji diagnostycznych dotyczących stanu nerek u psów, ale potrzebne są w tym celu dalsze badania¹⁷⁻¹⁹.

Biologia czynnika FGF-23

Czynnik FGF-23 jest fosfatoniną i prawdopodobnie stanowi najważniejszy element kontroli metabolizmu fosforanów. Produkowany przede wszystkim przez osteocyty i osteoblasty oraz kierowany przez ekspresję α -Klotho na poziomie nerek czynnik FGF-23 stopniowo wzrasta wraz z obniżaniem się GFR i przed wzrostem całkowitego fosforu w surowicy lub osoczu²³. Związek między czynnikiem FGF-23 a pośrednimi markerami, takimi jak SDMA i kreatynina (CREA), jest mniej jasny. Zespół CKD-MBD prawdopodobnie wiąże się z etiologią PChN, współistniejącymi chorobami i stosowanymi terapiami, a początek choroby jest różny u poszczególnych kotów (rys. 2). W miarę wzrostu stężenia fosforu spowodowanego zmniejszeniem GFR czynnik FGF-23 zwiększa się w celu utrzymania równowagi fosforowej. Wraz ze swoim koreceptorem α -Klotho czynnik FGF-23 obniża poziom fosforu i kalcytriolu na trzy sposoby: (1) regulując w dół kotransportery sodowo-fosforowe, (2) hamując aktywność nerkowej 1 α -hydroksylazy i wreszcie (3)



Rysunek 2. Schemat zależności pomiędzy czynnikiem FGF-23 a innymi ważnymi biomarkerami i hormonami u kotów z PChN.

zwiększając aktywność 24-hydroksylazy²⁴⁻²⁶. We wcześniejszym stadium ludzkiej PChN czynnik FGF-23 stymuluje redukcję PTH (rys. 2), jednak w późniejszym stadium choroby czynnik FGF-23 wydaje się przyczyniać do nerkowej wtórnej nadczynności przytarczyc (wzrost PTH) z powodu obniżenia poziomu kalcytriolu i być może dodatkowych, jeszcze nie rozpoznanych mechanizmów^{27,28}. Ten sam schemat wydaje się być reprezentowany w badaniach u kotów^{7,9}.

Użyteczność kliniczna

Czynnik FGF-23 należy mierzyć u kotów pacjentów, u których zdiagnozowano lub zasugerowano PChN i którzy znajdują się we wcześniejszych stadiach PChN wg IRIS (1 i 2) (rys. 2)²⁰. Czynnik FGF-23 jest najbardziej pomocny w określeniu, które koty w stadium 1 i 2 PChN wg IRIS mogą potencjalnie odnieść korzyść z terapii redukcji fosforanów, takiej jak dieta¹⁵. W późniejszych stadiach choroby nerek czynnik FGF-23 może nie okazać się tak korzystny jako narzędzie do kontroli stanu nerek, ponieważ zmiana diety jest zawsze zalecana, chyba że jest przeciwwskazana z powodu innych chorób współistniejących. Dodatkowo, na tym etapie choroby stężenie FGF-23 jest prawdopodobnie znacznie podwyższone⁹.

Czynnik FGF-23 jest jedynym dostępnym na świecie markerem do kontroli stanu nerek, który często pozwala na identyfikację przeciążenia fosforanami (CKD-MBD) wcześniej niż badanie fosforu całkowitego w surowicy u kotów we wczesnym stadium PChN. Znajomość poziomu FGF-23 u kota zapewnia opartą na dowodach odpowiedź na kilka pytań lekarzy i klientów: Kiedy należy rozpocząć dietę? Czy zmiana diety na całe życie jest konieczna? Chociaż dieta jest często sugerowana u pacjentów z PChN w stadium 2 wg IRIS, może ona zależeć od potrzeb pacjenta i zdolności klienta do zainwestowania w zmianę diety na całe życie. Czynnik FGF-23 wspomaga podjęcie decyzji wartością wskazującą potrzebę medyczną oraz wartością wprowadzenia i utrzymania terapeutycznej diety nerkowej. Dla klienta stanowi on obiektywny obraz choroby, której może jeszcze nie być w stanie rozpoznać u swojego kota i potwierdza decyzję o zaangażowaniu się w opiekę, która może przedłużyć życie zwierzęcia. Chociaż czas i charakter terapii kotów z wczesną postacią PChN to zagadnienia złożone, świadomość, że kot

cierpi na MBD, zachęca do wczesnej terapii, takiej jak zmiana diety²¹. Wiadomo przecież, że MBD przyczynia się do uszkodzenia nerek poprzez mechanizmy obejmujące zwapnienie naczyń krwionośnych, wtórną nadczynność przytarczyc i zaburzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS). Z kolei czynnik FGF-23 we wczesnym stadium PChN jest namacalnym dowodem dla właściciela, że dieta lub inna zmiana terapeutyczna jest uzasadniona.

FGF-23 i IDEXX SDMA

Wytyczne IRIS dotyczące stadiów PChN uwzględniają badanie IDEXX SDMA i definiują stadium 1 PChN jako poziom SDMA pomiędzy 15 a 18 µg/dl, a stadium 2 PChN jako poziom SDMA pomiędzy 19 a 25 µg/dl. U kotów, u których stały wzrost SDMA lub inne dowody (kreatynina, ciężar właściwy moczu) sugerowały PChN, wzrost poziomu FGF-23 wskazywał na obecność CKD-MBD²². Zastosowanie SDMA może pozwolić na wcześniejsze rozpoznanie PChN niż same tradycyjne biomarkery nerkowe. Czynnik FGF 23 jako marker stanu nerek po wczesnym rozpoznaniu może pozwolić ukierunkować decyzje oparte na dowodach naukowych i zatwierdzić decyzje dotyczące opieki nad kotami. Możliwe jest, że koty we wczesnych stadiach PChN wg IRIS nie będą jeszcze miały CKD-MBD i będą miały prawidłowe lub graniczne poziomy FGF-23. W takich przypadkach należy powtarzać monitorowanie czynnika FGF-23, biochemii wraz z badaniem IDEXX SDMA oraz badania moczu co 3-6 miesięcy, aby zrozumieć, kiedy przeciążenie fosforanami (CKD-MBD) osiągnęło poziom wpływu klinicznego i uzasadnione jest zastosowanie terapii redukcji fosforanów.

Opcja testu IDEXX i czas jego wykonania

Firma IDEXX oferuje obecnie konkurencyjny test ELISA badający poziom czynnika FGF-23. Badanie FGF-23 jest wskazane po rozpoznaniu (lub silnym podejrzeniu) wczesnej postaci PChN u kotów, w tym PChN stadium 1 i 2 wg IRIS. Istnieją pewne choroby współistniejące, które według badań wpływają na poziom FGF-23, w tym nieleczona nadczynność tarczycy, choroby serca, umiarkowane lub ciężkie ogólnoustrojowe zapalenie lub nowotwory, lityczne zmiany kostne i głęboka niedokrwistość^{3,30-32}. Obecnie zaleca się unikanie badania FGF-23 u pacjentów z takimi wzorcami chorobowymi. Pomiar FGF-23 jest zbędny u kotów, u których fosfor całkowity w surowicy wynosi już powyżej 4,6 mg/dl.

Interpretacja wyników

FGF-23 ≤ 299 pg/ml jest w granicach normy: Brak dowodów na CKD-MBD. Nie oznacza to braku PChN, ale jedynie to, że poziom FGF-23 nie wzrósł poza oczekiwany zakres dla kotów bez CKD-MBD i że terapia mająca na celu obniżenie poziomu fosforu prawdopodobnie nie jest w tym momencie wskazana. Jeżeli istnieją inne przesłanki, takie jak istotny, stabilny wzrost biomarkerów nerkowych, białkomocz lub zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, interwencja w celu wsparcia leczenia choroby jest prawdopodobnie nadal wskazana.

FGF-23 = 300-399 pg/ml są wartościami granicznymi: Poziom FGF-23 jest wyższy niż oczekiwany, ale jeszcze nie na tyle wysoki, aby wyraźnie wskazywać na potrzebę terapii celowanej. Właściwe jest rozpoczęcie terapii PChN wskazanej przez inne rozpoznania lub kontekst kliniczny. Zalecane jest powtórzenie badania FGF-23 po

3-6 miesiącach, obok biochemii z badaniem IDEXX SDMA i badania moczu, w celu monitorowania progresji i rozwoju CKD-MBD, co uzasadniałoby interwencję.

FGF-23 \geq 400 pg/ml jest podwyższony: Ukierunkowana terapia w celu zmniejszenia przeciążenia fosforem jest uzasadniona obok wszystkich innych wskazanych terapii PChN.

U kotów z wczesną postacią PChN i prawidłowym lub granicznym poziomem FGF-23 wskazane jest powtarzanie badania FGF-23 co pół roku lub co rok. Zespół CKD-MBD nie zawsze jest liniowo związany z funkcjonalnymi biomarkerami nerkowymi, takimi jak SDMA i kreatynina, a wzrost FGF-23 może wystąpić bez zmian w czynności nerek. Dlatego ważne jest monitorowanie początku przeciążenia fosforem i odpowiednie leczenie.

Obserwacja

Badania sugerują, że poziom FGF-23 zmniejsza się po rozpoczęciu stosowania diety odpowiedniej dla zdrowia nerek lub zmniejszeniu spożycia fosforu. Włączenie monitorowania FGF-23 do badań biochemicznych i profili kontrolnych nerek zwierząt poddawanych terapii może okazać się korzystne dla zrozumienia odpowiedzi na leczenie⁹.

Informacja dotycząca zamawiania

Kod badania	Nazwa i treść badania	Wymagania dot. próbek
FGF23	Test IDEXX FGF-23 dla kotów	1 ml surowicy

Dodatkowe wymagania dotyczące próbek

Do pomiaru FGF-23 przyjmowane są wyłącznie próbki surowicy kotów udomowionych[†]. Optymalne jest przechowywanie próbek w warunkach chłodniczych; zamrażanie nie jest konieczne.

Czas realizacji: 2–4 dni

Kontakt z IDEXX

Wsparcie klienta laboratorium

W przypadku pytań dotyczących kodów testów, czasu realizacji lub cen prosimy o kontakt z naszym zespołem obsługi klienta laboratorium pod numerem +48 223062477.

Opinie ekspertów

Nasze usługi specjalistycznych konsultacji medycznych pozwalają na uzyskanie fachowej i bezpłatnej konsultacji. W razie pytań prosimy o kontakt pod numerem +48 223062477.

Bibliografia

1. Conroy M, Brodbelt DC, O'Neill D, Chang YM, Elliott J. Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: a VetCompass study. *Vet Rec.* 2019;184(17):526. doi:10.1136/vr.105100
2. Marino CL, Lascelles BD, Vaden SL, Gruen ME, Marks SL. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J Feline Med Surg.* 2014;16(6):465–472. doi:10.1177/1098612X13511446
3. Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, et al. ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 2016;18(3):219–239. doi:10.1177/1098612X16631234
4. White JD, Malik R, Norris JM. Feline chronic kidney disease: can we move from treatment to prevention? *Vet J.* 2011;190(3):317–322. doi:10.1016/j.tvjl.2010.12.011
5. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl.* 2011;79(121):S3–S8. doi:10.1038/ki.2011.23
6. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945–1953. doi:10.1038/sj.ki.5000414
7. Finch NC, Geddes RF, Syme HM, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):227–233. doi:10.1111/jvim.12036
8. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29(6):1494–1501. doi:10.1111/jvim.13625
9. Geddes RF, Finch NC, Elliott J, Syme HM. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):234–241. doi:10.1111/jvim.12044
10. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2009;76(114):S34–S42. doi:10.1038/ki.2009.405
11. Liao YL, Chou CC, Lee YJ. The association of indoxyl sulfate with fibroblast growth factor-23 in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):686–693. doi:10.1111/jvim.15457
12. Lin J, Lin L, Chen S, Yu L, Chen S, Xia Z. Serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23): associations with hyperphosphatemia and clinical staging of feline chronic kidney disease. *J Vet Diagn Invest.* 2021;33(2):288–293. doi:10.1177/1040638720985563
13. Nakata J, Nakahari A, Kato Y, et al. Molecular cloning and expression analysis of feline α 1-microglobulin. *Vet Immunol Immunopathol.* 2011;139(1):79–82. doi:10.1016/j.vetimm.2010.08.002
14. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235–242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x
15. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(6):1354–1361. doi:10.1111/jvim.12187
16. Chang YH, Wu CH, Chou NK, et al. High plasma C-terminal FGF-23 levels predict poor outcomes in patients with chronic kidney disease superimposed with acute kidney injury. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320964161. doi:10.1177/2040622320964161
17. Harjes LM, Parker VJ, Dembek K, et al. Fibroblast growth factor-23 concentration in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2017;31(3):784–790. doi:10.1111/jvim.14707
18. Miyakawa H, Hsu HH, Ogawa M, Akabane R, Miyagawa Y, Takemura N. Association between serum fibroblast growth factor-23 concentration and development of hyperphosphatemia in normophosphatemic dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2021;35(5):2296–2305. doi:10.1111/jvim.16237
19. Rudinsky AJ, Harjes LM, Byron J, et al. Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2018;32(6):1977–1982. doi:10.1111/jvim.15322
20. International Renal Interest Society. Guidelines: IRIS staging of CKD. www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html. Accessed 29 August 2022.
21. Foster JD. Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):1131–1149. doi:10.1016/j.cvs.2016.06.003
22. Sargent HJ, Jepson RE, Chang YM, Biourge VC, Bijmans ES, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 and symmetric dimethylarginine concentrations in geriatric cats. *J Vet Intern Med.* 2019;33(6):2657–2664. doi:10.1111/jvim.15590

23. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, eds. *Endotext* [online textbook]. MDText.com, Inc. Updated 18 October 2021. Accessed 29 August 2022. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975
24. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(4):591–601. doi:10.1007/s00467-009-1273-z
25. Marks J, Debnam ES, Unwin RJ. Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(2):F285–F296. doi:10.1152/ajprenal.00508.2009
26. Ramon I, Kleynen P, Body JJ, Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):1–10. doi:10.1530/EJE-09-0597
27. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease [published correction appears in *Kidney Int.* 2012;82(4):498]. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370–1378. doi:10.1038/ki.2011.47
28. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(11):641–649. doi:10.1038/nrneph.2013.147
29. Laflamme D, Backus R, Brown S, et al. A review of phosphorus homeostasis and the impact of different types and amounts of dietary phosphate on metabolism and renal health in cats. *J Vet Intern Med.* 2020;34(6):2187–2196. doi:10.1111/jvim.15961
30. Williams TL, Elliott J, Syme HM. Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats: associations with development of azotaemia and survival time. *J Small Anim Pract.* 2012;53(10):561–571. doi:10.1111/j.1748-5827.2012.01253.x
31. 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
32. Song T, Fu Y, Wang Y, et al. FGF-23 correlates with endocrine and metabolism dysregulation, worse cardiac and renal function, inflammation level, stenosis degree, and independently predicts in-stent restenosis risk in coronary heart disease patients underwent drug-eluting-stent PCI. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):24. doi:10.1186/s12872-020-01839-w

*IRIS oznacza International Renal Interest Society (Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologiczne).

†Termin udomowiony kot odnosi się do udomowionych gatunków. FGF-23 nie zatwierdzono do stosowania u dzikich kotów.

Opublikowano w październiku 2022 r.