

nu u pacientů s diabetickou nefropatií. Výsledky této studie by mohly výrazně zpřesnit naše představy o možném účinku pirfenidonu u chronických nefropatií.

I když jsou tedy pokusy o přímé ovlivnění renální fibrózy snížením produkce TGF $\beta$  teprve v začátcích, představují nadějný doplněk ke stávající terapii inhibitory ACE nebo antatonisty angiotensinu, které progresi chronické renální insuficience zpomalují, nedokáží ji však zcela zastavit či dosáhnout její regrese.

#### Literatura

Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-Garcia E, et al. A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone. *Gut* 2006;55:1663–1665.

Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–1047.

Cain WC, Stuart RW, Lefkowitz DL, et al. Inhibition of tumor necrosis factor and subsequent endotoxin shock by pirfenidone. *Int J Immunopharmacol* 1998;20:685–695.

Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:367–373.

Shibab FS. Do we have a pill for renal fibrosis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:876–878.

Shimizu T, Fukagawa M, Kuroda T, et al. Pirfenidone prevents collagen accumulation in the remnant kidney in rats with partial nephrectomy. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S239–S243.

## Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23) je u pacientů s mírnou až střední chronickou renální insuficiencí prediktorem progresu

Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney diseases: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2601–2608.

Poruchy kalciumfosfátového metabolismu ovlivňují u pacientů s chronickým onemocněním ledvin jejich kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, ale event. vliv porušeného kalciumfosfátového metabolismu na progresi chronické renální insuficience zůstává nejistý. Rizikovými faktory progresu by mohly být hyperfosfatémie, hyperparatyreóza, snížená koncentrace kalcitriolu a event. i zvýšené koncentrace nedávno popsáného fosfaturického hormonu FGF23 (Liu et al., 2007).

V experimentálních modelech u potkanů byl prokázán příznivý vliv restrikce fosfátů a podávání vitamínu D na progresi chronického renálního onemocnění, význam koncentrací PTH pro progresi zůstává nejistý, i když nedávno publikovaná studie ukázala příznivý vliv podávání kalcimimetik na progresi chronické renální insuficience (Ogata et al., 2003).

V komentované studii sledovali autoři parametry kalciumfosfátového metabolismu u 227 bělochů ve věku 18–65 let s nediatetickým chronickým onemocněním ledvin z Německa, Rakouska a jižních Tyrol. Pacienti měli stabilní renální funkci v posledních třech měsících před zařazením do studie, nedostávali imunosupresiva, rybí olej ani erythropoetin, nebyli po transplantaci ledvin, neměli nefrotickou proteinurii ( $> 3,5$  g/den), diabetes, ani malignitu či onemocnění jater, tyreoidy ani celkové infekční onemocnění. Ve stadiu 1 chronického onemocnění ledvin (s kalkulovanou glomerulární filtrací  $> 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bylo 31,7 % z nich, 21,6 % bylo ve stadiu 2 (s kalkulovanou glomerulární filtrací 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 27,8 % ve stadiu 3 (s kalkulovanou glomerulární filtrací 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 18,9 % ve stadiu 4 a 5 (s kalkulovanou glomerulární filtrací  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Hypertenzi mělo 79 % pacientů, 54 % užívala inhibitory ACE

a 16 % blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II. Pacienti byli sledováni do zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoje terminálního selhání ledvin vyžadujícího zahájení dialyzační léčby (složený cílový renální parametr). Střední doba sledování byla 53 měsíců, 65 sledovaných pacientů vyvinulo během sledování cílový renální parametr (zdvojnásobení sérového kreatininu a/nebo selhání ledvin vyžadující dialýzu). Tito pacienti byli významně starší a měli vstupně vyšší proteinurii a nižší glomerulární filtraci (měřenou pomocí clearance iohexolu).

Pacienti s vyššími stadii chronického onemocnění ledvin měli vyšší kalciumfosfátový součin, sérový parathormon a koncentraci intaktního i c-terminálního úseku FGF23 pomocí ELISA. Koncentrace sérového intaktního, resp. c-terminálního FGF23 byla u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1  $-29 \pm 28$  pg/ml, resp.  $57 \pm 43$  rU/ml, ve stadiu 2  $-40 \pm 37$  pg/ml, resp.  $81 \pm 52$  rU/ml, ve stadiu 3  $-43 \pm 26$  pg/ml, resp.  $187 \pm 194$  rU/ml, a ve stadiu 4–5  $-77$  pg/ml, resp.  $456 \pm 475$  rU/ml.

Pomocí Coxovy regresní analýzy bylo možno prokázat, že na přežití bez progresu onemocnění (bez dosažení cílového renálního parametru) měla vliv glomerulární filtrace, sérová koncentrace intaktního a c-terminálního FGF23, sérová koncentrace fosfátů a PTH a kalciumfosfátový součin. V mnohorozměrové analýze byly nezávislými prediktory progresu pouze vstupní glomerulární filtrace a c-terminální a intaktní FGF23. Pacienti se sérovými koncentracemi c-terminálního a intaktního FGF23 vyššími než medián měli signifikantně horší renální prognózu než pacienti se sérovými koncentracemi c-terminálního a intaktního FGF23 nižšími než medián (46,9 vs. 72,5 měsíce, resp. 54,6 vs. 69,8 měsíce).

#### KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Výsledky komentované studie ukazují, že FGF23 by mohl být nezávislým rizikovým faktorem progresu renální insuficience u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. V této studii byl FGF23 jediným nezávislým rizikovým faktorem progresu renální insuficience z markerů kostního metabolismu. Vzhledem k tomu, že nezávislými prediktory progresu byly jak koncentrace c-terminálního, tak intaktního FGF23, není možno vysvětlit vztah mezi glomerulární filtrací a sérovými koncentracemi FGF23 jen jako důsledek zhoršené metabolické clearance FGF23 v selbávajících ledvinách (kumulace c-terminálního FGF23) a lze předpokládat, že by intaktní FGF23 mohl mít v progresi chronické renální insuficience patogenetickou roli.

Sérové koncentrace FGF23 stoupají u pacientů s chronickou renální insuficiencí zřejmě v důsledku retence fosfátů a hyperfosfatémie. V komentované studii stoupala sérová koncentrace FGF23 s progresí renální insuficience. FGF23 je nejvýznamnějším cirkulujícím „fosfatoninem“. Na úrovni ledvin zvyšuje fosfaturii a inhibuje 1 $\alpha$ -hydroxylázu a tvorbu kalcitriolu. Vzhledem k tomu, že vzestup sérových koncentrací FGF23 v experimentu (Nagano et al., 2006) i klinice (Gutierrez et al., 2005) předchází u chronické renální insuficience poklesu sérových koncentrací kalcitriolu a dokonce snad i vzestupu sérových fosfátů, hraje zřejmě FGF23 významnou roli v patogenezi sekundární hyperparatyreózy. Hyperfosfatémie je jednou z příčin vaskulárních kalcifikací a vztah mezi fosfatémií a celkovou a kardiovaskulární mortalitou u dialyzovaných pacientů byl opakovaně popsán (Block et al., 1998). Komentovaná studie naznačuje, že retence fosfátů může být navíc i příčinou progresu chronické renální insuficience (Alfrey, 2004). Sérová koncentrace FGF23 může odrážet retenci fosfátů lépe než jednorázové měření fosfatémie.

Další studie zaměřené na roli FGF23 v patogenezi vaskulárních kalcifikací a studie zaměřené na vztah mezi příjmem fosfátů, jejich

*retencí a sérovými hladinami FGF23 mohou přispět k objasnění zatím nejasné potenciální role FGF23 v progresi chronické renální insuficience.*

### **Literatura**

Alfrey AC. The role of abnormal phosphorus metabolism in the progression of chronic kidney disease and metastatic calcification. *Kidney Int Suppl* 2004;90:S13–S17.

Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.

Gutierrez O, Isakova T, 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.

Liu S, Gupta A, Quarles D. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:329–335.

Nagano N, Miyata S, Abe M, et al. Effect of manipulating serum phosphorus with phosphate binder on circulating PTH and FGF23 in renal failure rats. *Kidney Int* 2006;69:531–537.

Ogata H, Ritz E, Odoni G, et al. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:959–967.