

Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23) – nově dostupné laboratorní vyšetření s klinickou aplikací

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.¹; prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.²

¹ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

² Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové a Katedra interních oborů LF v Hradci Králové

SOUHRN

Přehledový článek zaměřený na aktuální téma – patofyziologie a přímé i nepřímé orgánové důsledky patologicky extrémně zvýšených hodnot u pacientů se selháním ledvin. Popisujeme vzájemné vztahy mezi fibroblastovým růstovým faktorem 23 (FGF-23), parathormonem (PTH) a vitaminem D. Zmiňujeme, které faktory stimulují tvorbu FGF-23, jež probíhá v kostech. Rozlišujeme, kdy FGF-23 působí na receptorový komplex receptoru pro FGF-23 za přítomnosti koreceptoru klotho, a kdy naopak extrémně vysoké koncentrace působí i bez přítomnosti klotho. Donedávna bylo stanovení FGF-23 v krvi možné pouze pro vědecké účely, mimo jiné pro velkou pracnost metody (ELISA), zcela nově je u nás k dispozici automatické rychlé a přesné stanovení automatizovanou metodou. Toto vyšetření je od roku 2018 akceptováno pojišťovnami a má svůj výkonový kód.

KLÍČOVÁ SLOVA: fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23) – fosfaturie – fosfatonin – klotho – metabolismus vitamínu D – stanovení FGF-23

Již řadu let je známo, že hodnota fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23) je zvýšena u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, zasahuje do kalciofosfátového metabolismu a souvisí s progresí chronického onemocnění ledvin (CKD), s kardiovaskulárním rizikem a s mortalitou.¹ Jedna z prvních prací nese v samotném názvu základní působení FGF-23 při selhání ledvin: zmírnění hyperfosfatemie, avšak za cenu deficitu kalcitriolu.²

Tento faktor byl objeven v roce 2000 jako příčina hypofosfatemické rachitidy. Jedná se o fosfaturický hormon (fosfatonin) o relativní molekulové hmotnosti 32 000. Je produkován především osteoblasty a osteocyty dlouhých kostí. Produkce FGF-23 je stimulována především zvýšením koncentrace fosfátů extracelulárně, aktivním vitaminem D (1,25-(OH)₂D₃), parathormonem (PTH) (jednak přímo, jednak cestou zvýšení koncentrace aktivního vitamínu D), ale též zvýšením koncentrace kalcia extracelulárně a dalšími faktory. Sekreci FGF-23 může zvyšovat intravenózní podávání železa, dle jiných studií nedostatek železa (je zvýšená transkripce, ale zřejmě je produkován biologicky neaktivní hormon). Velmi významná je asociace mezi nárůstem hodnoty FGF-23

a zánětem, resp. mnoha laboratorními charakteristikami zánětu.^{3,4}

Ledvina je hlavní místo (avšak ne jediné) pro působení FGF-23. V ledvině plní tento růstový faktor dvě základní fyziologické úlohy: První z nich je vliv na vylučování fosforu ledvinami. FGF-23 snižuje zpětnou reabsorpci fosfátů mechanismem tzv. down-regulace kotransportéru NaPi-2c v epitelových buňkách proximálního tubulu, a tak zvyšuje vylučování fosfátů močí (NaPi-2c je zodpovědný za membránový přenos fosfátů profiltrovaných glomerulární filtrací zpět z moči do organismu). Pokud se aktivita NaPi-2c sníží, profiltrovaný fosfát se z moči vstřebává výrazně méně, tj. klesá fosfaturie a stoupá fosfatemie. Tento účinek je tedy fosfaturický. Fyziologicky zajišťují zesílení vylučování fosforu do moči dva tzv. fosfatoniny: FGF-23 a PTH (viz dále). Druhým renálním účinkem FGF-23 je inhibice enzymu 1-alfa-hydroxylázy, tedy enzymu, který přeměňuje prekurzor kalcitriolu (kalcidiol, resp. mohohydroxylovanou nativní formu vitamínu D) na vlastní kalcitriol,^{3,4} který je biologicky významně účinný (příznivě působí např. na příštítná tělíska, avšak

pozor – kalcitriol také zvyšuje aktivní vstřebávání vápníku i fosforu ve střevě).

Vzestupem hodnoty FGF-23 při funkční progresi onemocnění ledvin můžeme mj. zdůvodnit, proč jsou koncentrace kalcitriolu u pacientů se selháním ledvin tak nízké. Snižují se totiž nejen vlivem zániku funkční renální tkáně, ale též zablokováním aktivity zachované 1-alfa-hydroxylázy. V tomto se oba fosfatoniny, FGF-23 a PTH, velmi výrazně liší! Zatímco PTH tvorbu kalcitriolu zvyšuje (!), FGF-23 ji snižuje. Za jinak stejných podmínek bude tedy výsledná koncentrace kalcitriolu u pacienta bez terapeutické interference výslednicí vztahu mezi stimulujícím efektem PTH a inhibičním efektem FGF-23.

FGF-23 v ledvinách inhibuje tvorbu kalcitriolu nejen inhibicí enzymu 1-alfa-hydroxyláza, ale i stimulací enzymu 24-hydroxyláza, který degraduje kalcitriol na neúčinný metabolit.⁵ Dalším významným místem působení FGF-23 jsou příštítná tělíska. Fyziologicky FGF-23 inhibuje sekreci parathormonu. Komplikovaný a komplexní vztah mezi FGF-23 a vitaminem D a klinickými důsledky (infekčními i kardiologickými) popsal nedávno Chonchol se spolupracovníky.⁶ Data jsou založena na měření hodnot FGF-23, 1,25-vitaminu D (kalcitriolu) a 25-vitaminu D (kalcidiolu) ve velkém souboru původní skupiny ve slavné studii HEMO. Při sledování, jehož medián byl tři roky, zemřelo 582 pacientů z původních 1 340 osob; hospitalizace či úmrtí z důvodu infekčních komplikací byly zaznamenány u 499 osob a z důvodů kardiovaskulárních komplikací u 514 osob. Pacienti s nejvyšším kvantilem koncentrací 25-vitaminu D měli nejnižší riziko infekčních komplikací (RR 0,66 v porovnání s nejnižším kvantilem, 95% interval spolehlivosti 0,49–0,89, tj. byl statisticky i klinicky významný). Obdobně snížené bylo riziko při časových řadách hodnot 25-vitaminu D i pro úmrtí ze všech i z kardiovaskulárních příčin. Pro zajímavost, koncentrace 1,25-D (kalcitriolu) neměly na mortalitu žádnou vazbu. S koncentracemi 25-vitaminu D kontrastovaly hodnoty FGF-23, kdy nejvyšší kvartil byl jednoznačně rizikový pro hospitalizace či úmrtí z důvodu infekčních a kardiovaskulárních komplikací a také pro úmrtí bez ohledu na příčinu. V závěru autoři logicky odkazují na potřebu budoucích studií, které by rozhodly, zda je tedy důležitější upravovat koncentraci kalcidiolu, či koncentraci FGF-23.

Pro správnou funkci musí být FGF-23 glykosylován – O-glykosylace na threoninu probíhající v místě štěpení ho chrání před intracelulární degradací a pouze tato intaktní molekula je biologicky aktivní. O-glykosylace musí být vyrovnána fosforylací serinu blízko glykosylačního místa. Na cílových buňkách se FGF-23 váže na receptory FGF v komplexu s koreceptorem α -klotho. Klotho je transmembránový protein, který byl původně objeven japonskými autory jako faktor zabraňující stárnutí. Hlavním zdrojem proteinu klotho je ledvina a množství i koncentrace klotho progresivně klesá při snižující se funkci ledvin a ledvinového parenchymu.³ Při selhání ledvin nenastává jinak očekávaná inhibice PTH vlivem klotho, zvýšené/vysoké

hodnoty mohou být u obou hormonů. Sekundární hyperparatyreóza je minimálně částečně podmíněna tzv. rezistencí příštítných tělísek na FGF-23. Příčinou je právě deficit klotho, který obligatorně provází selhání ledvin (viz dále).

V ledvinách je exprese klotho při CKD a zejména při terminálním selhání ledvin (ESRD) velmi významně snížena na minimum. Tvorba však může přetrvávat v jiných fyziologických místech, kde k ní dochází, například v plexus choroideus, nebo dokonce i v příštítných tělískách. FGF-23 mRNA byla kromě osteocytů a osteoblastů prokázána i v jiných tkáních, včetně např. mozku.³

Chronické onemocnění ledvin je nejčastějším stavem zvýšené koncentrace FGF-23 v séru, resp. v plazmě. Zvýšení hodnot tohoto cirkulujícího faktoru, který je *de facto* hormonem, je první známkou porušené fosfátové homeostázy a predikuje komplikace CKD.⁴ V běžném vyšetřovacím laboratorním programu však zvýšení hodnot FGF-23 nepoznáme (rutinně je neměříme, viz dále). Fosfor i kalcium zůstávají nadále v normě (za cenu zvýšení hodnot FGF-23 a později i za cenu rozvoje hyperparatyreózy). Zvýšení hodnot FGF-23 pomáhá zachovat koncentrace fosfátů v referenčním rozmezí až do stadia CKD 4–5. Pro udržení normální koncentrace fosfátů vlivem PTH není třeba další kofaktor, zatímco pro tentýž efekt FGF-23 nutně potřebuje. Tímto kofaktorem je právě klotho. FGF-23 se nemůže navázat na svůj cílový receptor (rFGF-23), pokud chybí klotho. Právě klotho představuje nutný koreceptor pro fyziologické účinky FGF-23. A jak již bylo uvedeno, onemocnění a zejména selhání ledvin je stavem spojeným s deficitem klotho. Přítomnost klotho (kofaktoru receptoru pro vitamin D) však není nutná úplně vždy; existují situace, kdy se FGF-23 váže na receptor i bez přítomnosti klotho.⁷

Fyziologická plazmatická koncentrace je uváděna v desítkách ng/l. U nemocných s CKD se koncentrace FGF-23 progresivně zvyšuje často již u CKD 2; koncentrace parathormonu se zvyšuje o něco později. V případě nemocných s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou jsou hodnoty FGF-23 často více než tisíckrát vyšší než u zdravých jedinců. Jedná se o vůbec nejvyšší popsané hodnoty FGF-23 ve fyziologii a patofyziologii.⁴

Co je původcem tak extrémního zvýšení koncentrace FGF-23 u hemodialyzovaných pacientů? Zásadní význam v tom má zřejmě zvýšená kostní produkce (v odpovědi na iniciální a perzistující stimulační faktory). V ledvinách se FGF-23 degraduje podobným mechanismem jako inzulin, snížené vylučování ledvinami má zřejmě jen minoritní význam.

Po transplantaci ledviny (TxL) se hodnota FGF-23 rychle snižuje. Časně po transplantaci může ještě perzistující vysoká hodnota přispět k hypofosfatemii.⁴ Takto vzniklá časná posttransplantační hypofosfatemie je v denní praxi často hrazena dodáním fosforu. Je sporné, zdali tento postup je z hlediska požadavku na pokles hodnoty FGF-23 skutečně správný. Později po úspěšné transplantaci led-

viny se hodnota FGF-23 významně snižuje, u velké části pacientů dosáhne snížení až na fyziologickou úroveň, ale přibližně u třetiny zůstává její zvýšení zachováno. Koncentrace PTH se rovněž významně snižuje (jsou upraveny stimulační faktory, tj. deficit kalcitriolu i hyperfosfatemie). Úplná úprava PTH nastane jen u části pacientů (zřejmě u těch, u kterých nebyla před transplantací tělíska zvětšena), u většiny však přetrvává mírná hyperparatyreóza, která již v čase neprogreduje. Hyperparatyreóza, která je tak silně vyjádřena již před TxL, se po úspěšné TxL „demaskuje“ (již není přítomna tzv. rezistence skeletu na parathormon), krátce po transplantaci se objeví výrazná hyperkalcemie, na snímcích získaných zobrazovacími metodami najdeme lokalizaci tělísek a indikujeme paratyreoidektomii. Zatímco tedy velmi vysoké zvýšení hodnoty PTH můžeme řešit radikálně, u extrémních koncentrací FGF-23 žádnou takovou možnost nemáme a mít nebudeme.

Zvýšené a vysoké koncentrace FGF-23 souvisejí nejen s progresí chronického onemocnění ledvin, ale též s jeho komplikacemi – s hypertrofií levé komory, srdečním selháním, vaskulárními kalcifikacemi a s mortalitou nemocných trpících chronickým onemocněním ledvin. Kromě toho má vysoká koncentrace FGF-23 také hypertenzní účinky.⁸ Maladaptivní účinek na myokard a na další tkáň je stále intenzivně studován. V současné době je akceptováno, že pokud je koncentrace FGF-23 extrémně vysoká, FGF-23 se váže nikoliv jen na svůj receptor (který je vlivem deficitu klotho jen velmi málo funkční), ale v rámci široké rodiny faktorů FGF (je jich celkem 22, zařazených do 7 podskupin) i na receptory pro jiné členy této rodiny.

Jednoznačným příkladem je vztah mezi FGF-23 a hypertrofií levé komory. FGF-23 je prokazatelně jedním z hlavních faktorů, který působí na myokard ve smyslu hypertrofie a také fibrotizace při selhání ledvin. Ve svém přebytku se částečně váže na receptor FGFR4 na kardiomyocytech. Tento receptor nepotřebuje pro svou funkci klotho. Při fyziologických hodnotách FGF-23 pochopitelně tato vazba nenastává; vzniká jen při velkém až extrémním nadbytku FGF-23. Analogickým způsobem se předpokládá tento účinek na receptory rodiny FGF-23 v dalších tkáních (cévní stěna, imunokompetentní buňky).

FGF-23 je nezávislým rizikovým faktorem mortality z kardiovaskulárních příčin.¹ Ukazuje se, že působí jednak nepřímo tím, že vyvolává retenci vody a sodíku, jednak přímo cestou FGFR4 (bez klotho) na kardiomyocyty. Navíc může být také lokálně exprimován v srdci s hypertrofií levé komory indukovanou CKD (parakrinní efekt).³ FGF-23 souvisí s hmotností levé komory i s její velikostí. Uvažovalo se, že se na rozvoji kardiální hypertrofie a vaskulárních kalcifikací u CKD zřejmě podílí i snížená hodnota klotho při jeho nižší produkci ledvinou. Za bazálních podmínek není klotho v srdci ani v cévách exprimován ve fyziologicky významném množství, vlivem stresu je ale jeho exprese indukována a působí kardioprotektivně. U nemocných s vyšším kardiovaskulárním rizikem je jeho exprese v srdci

redukována. Hlavním faktorem je ale zřejmě FGF-23. Proto se dokonce zvažuje, že FGF-23 by jako „kardiotoxin“ mohl být dokonce významnější než „nefrotoxin“.⁸ Fibroblastový růstový faktor 23 je dle nových dat rizikovým faktorem úmrtí i u nemocných v kritickém stavu.⁹

Jaké jsou možnosti ovlivnění, resp. snížení hodnoty FGF-23? Terapie a prevence vysokých hodnot FGF-23 jsou stále více diskutovány, ale nikoli objasněny. Nelze použít takové postupy, které by dále zvyšovaly koncentraci fosforu v krvi („fosfor jako uremický toxin“). Opět – postup „fosfor first“ platí nejen pro korekci hyperparatyreózy: pokud neupravíme koncentraci fosforu, nemůžeme dosáhnout úpravy hodnot PTH! Základním opatřením, které by mělo být aplikováno včas, je snížení přívodu fosforu do organismu. Fosfáty z vegetariánské stravy se vstřebávají hůře než ze stravy masité. Bylo popsáno určité snížení hodnot FGF-23 vlivem kalcimimetik. U aktivního vitaminu D musíme počítat s možností, že se koncentrace FGF-23 zvýší. Velmi zajímavá je myšlenka aktivního příjmu fosforu v dietě, je kauzálním řešením podat vazače (zřejmě nekalciové) již v těchto stadiích onemocnění ledvin, tj. dříve, než se koncentrace FGF-23 tak dramaticky zvýší. Tato strategie, která má odůvodnitelnou šanci na úspěch, by však významně navýšila spotřebu vazačů, a tím i cenu léčby. V současné době tato praxe, která má jednoznačné patofyziologické odůvodnění, však není „oficiálně“ uznávána. Bohužel stále trvá problém nehranění nekalciových vazačů fosfátů v „predialýze“ našimi pojišťovnami. Stejně tak není příznivé stanovisko KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), neboť dosud neexistují jednoznačná „tvrdá data“ na toto téma; a KDIGO se neopírá o nic dalšího než právě o tuto skupinu dat (tj. jednoznačný průkaz účinku v kontrolovaných prospektivních studiích atd. – viz metodika KDIGO).

I další faktory, které koncentraci FGF-23 v krvi modifikují (například přívod kalcia, stav metabolismu železa, léčba nejen evidentního zánětu, ale i „mikrozánětu“ apod.), by mohly přispět ke snížení koncentrace FGF-23, ovšem až po dalším velmi podrobném a exaktním výzkumu.

Znalost koncentrace FGF-23 u daného pacienta by mohla být velmi užitečná (a vlastní zkušenosti to potvrzují). Donedávna bylo možné stanovit ji v krvi pouze v rámci výzkumu. Dostupná metodika byla navíc značně pracná. Používaly se ELISA kity (enzymová imunoanalýza, ruční stanovení) a byly určeny pouze pro výzkumné účely.

Nově je již k dispozici stanovení hodnoty intaktního FGF-23 v plazmě na plně automatickém analyzátoru. Dokonce se podařilo ve spolupráci několika odborných společností (včetně České nefrologické společnosti) zajistit schválení pojišťoven pro úhradu laboratorního vyšetření novou metodou pro diagnózy N18.3, N18.4, N18.9, N18.5 a E83.3. Povolena frekvence je jedenkrát za čtvrtletí.¹⁰ V současné době je toto vyšetření dostupné na specializovaných pracovištích laboratorní medicíny (zřejmě dosud největší zkušenosti, publikované zatím jen částečně,

má Ústav klinické biochemie a diagnostiky ve FN Hradec Králové, ale metoda se rozvíjí a zavádí i na dalších pracovištích). Ve spolupráci s biochemiky a osteology získávají nefrologové první vlastní validní zkušenosti.

Práce S. Dusilové Sulkové byla podpořena projektem Progres Q40-14. Práce M. Kalousové na téma FGF-23 byla podpořena výzkumnými záměry RVO VFN 64165 a Progres Q25. Obě autorky se podílely na přípravě článku rovným dílem.

LITERATURA

1. Årnlöv J, Carlsson AC, Sundström J, et al. Serum FGF-23 and risk of cardiovascular events in relation to mineral metabolism and cardiovascular pathology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:781–786.
2. 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.
3. Erben RG. Update on FGF23 and Klotho signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2016;432:56–65.
4. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82:737–747.
5. Perwad F, Portale AA. Vitamin D metabolism in the kidney: regulation by phosphorus and fibroblast growth factor 23. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:17–24.
6. Chonchol M, Greene T, Zhang Y, et al. Low vitamin D and high fibroblast growth factor 23 serum levels associate with infectious and cardiac deaths in the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:227–237.
7. Richter B, Faul C. FGF-23 action on target tissues – with and without klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:169–206.
8. Navarro-García JA, Fernández-Velasco M, Delgado C, et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: Going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest* 2018;48(4). doi: 10.1111/eci.12902. Epub 2018 Feb 21.
9. Leaf DE, Siew ED, Eisenga MF, et al. Fibroblast growth factor 23 associates with death in critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:531–541.
10. Vyhláška č. 354/2017 Sb., částka 122/2017, platnost od 30. 10. 2017, účinnost od 1. 1. 2018.