

Sevelamer snižuje koncentraci FGF-23 a zlepšuje endoteliální funkci – pilotní klinická data

Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. Comparison of calcium acetate and sevelamer on vascular function and fibroblast growth factor 23 in CKD patients: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:177–185.

V této randomizované otevřené prospektivní studii autoři srovnávali vliv dvou vazačů fosfátů – sevelameru a kalcium acetátu – na koncentraci fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23) a na endoteliální funkci u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 4 a s hyperfosfatémií (celkem 100 osob, 47 léčených sevelamerem, 53 léčených kalcium acetátem). Studijní medikace byla podávána osm týdnů. Vstupní koncentrace fosforu v séru byla u všech participujících $> 1,78$ mmol/l (5,5 mg/dl). Vyřazovacími kritérii byl diabetes mellitus, kalcémie $> 2,75$ mmol/l, ischemická choroba srdeční, kouření, užívání statinů, inhibitorů ACE, blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II a vitamínu D (všechny tyto faktory mohou mít vliv na funkci cévní stěny).

Východiskem studie byly dosavadní poznatky o FGF-23 a o souvislostech poruchy fosfátového metabolismu s endoteliální dysfunkcí. Fibroblastový růstový faktor 23 je v současné době předmětem zájmu nejen pro svůj fosfaturický účinek, ale i pro inhibici 1α -hydroxylázy a pravděpodobně řadu dalších biologických rolí. Mimo jiné souvisí s poruchou reaktivity cévní stěny a s aterosklerózou tepen, a to jak u osob s normální funkcí ledvin, tak i u pacientů s CKD (Yilmaz, 2010).

Předchozí studie ukázaly, že sevelamer snižuje koncentraci FGF-23. Kromě poklesu FGF-23 dochází i ke zlepšení endoteliálních funkcí (a to dokonce nezávisle na poklesu fosfatémie) (Caglar, 2008).

Endoteliální funkce byly hodnoceny podle odpovědi na dva standardizované vazodilatační podněty: obnovení průtoku krve po předchozím zaškrcení brachiální arterie manžetou (tzv. flow-mediated vasodilatation) a na podání nitroglycerinu. Flow-mediated vazodilatace je závislá na funkci endotelu, nitroglycerinem vyvolaná dilatace není endotel-dependentní. Vyšetření bylo provedeno před zahájením léčby vazači a opakováno po osmi týdnech. Pro všechna měření byl určen jeden vyšetřující, který nebyl obeznámen s typem podávaného vazače.

Primárním cílem, resp. primární sledovanou proměnnou (outcome), byla změna endoteliální funkce, vyjádřená jako stupeň vazodilatace v odpovědi na předchozí zaškrcení arteria brachialis (flow-mediated). Sekundárním sledovaným ukazatelem byla změna sérové koncentrace FGF-23 na konci sledování.

Při podávání vazačů fosfátů se fosfatémie snížila v obou studijních ramenech. Pokles fosfatémie byl výraznější při léčbě sevelamerem ($p < 0,001$), avšak autoři sami upozorňují, že dávky sevelameru a kalcium acetátu nebyly ekvipotentní.

Vazodilatace v odpovědi na průtok krve se zvýšila z 6,1 % na 7,1 % ($p < 0,001$) u léčených sevelamerem, zatímco při léčbě kalcium acetátem žádná změna nenastala (6,0 % před léčbou i po ní). Koncentrace FGF-23 se snížila o 27 % při léčbě sevelamerem, zatímco při podávání kalcium acetátu mírně stoupla (o 3,5 %). Rozdíl mezi skupinami byl statisticky významný ($p < 0,001$). Vazodilatace po podání nitroglycerinu zůstala v obou podskupinách nezměněna.

Při vstupním vyšetření byla zjištěna silná inverzní korelace mezi sérovou koncentrací FGF-23 a endotel-dependentní vazodilatací ($r = -0,58$; $p < 0,001$). Inverzní korelace, byť méně výrazná, byla zjištěna mezi funkcí endotelu a sérovými koncentracemi fetuinu A a také hsCRP.

Při kombinované analýze výsledků bylo zjištěno, že zlepšení vazodilatace bylo spojeno se změnou (poklesem) FGF-23, dále s poklesem CRP a se vzestupem fetuinu A v séru. Koncentrace hsCRP v sevelamerové větvi klesla o 39 % (z 18 na 10 mg/l), při léčbě kalcium acetátem se nezměnila.

Koncentrace PTH (orientačně průměr kolem 150 pg/ml) se nezměnily. Koncentrace fetuinu A se při léčbě sevelamerem zvýšila z 0,30 g/l na 0,40 g/l (nárůst průměrně o 32 %), při léčbě kalcium acetátem změna nenastala.

Autoři uzavírají, že jejich nálezy jsou kompatibilní s hypotézou, že vysoké koncentrace FGF-23 mohou přispívat k vaskulární dysfunkci u pacientů s pokročilým stadiem CKD.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Sevelamer je v klinické praxi užíván jako nevstřebatelný a nekovový vazač fosfátů již přibližně 15 let. V posledních několika letech se objevují zprávy, že kromě úpravy hyperfosfatémie má či může mít i další účinky, zejména metabolické. Prokazatelně snižuje koncentraci lipidů (viz například známá studie Treat to Goal z roku 2002). Tento pokles pravděpodobně nastává v důsledku vyvážení žlučových kyselin. Jsou popsány i další metabolické účinky a autoři se zaměřili na možnou spojitost mezi metabolickými a funkčními změnami, konkrétně na možné ovlivnění funkce endotelu. Skutečně ukázali, že na rozdíl od kalciových vazačů se při léčbě sevelamerem zlepšila roztažitelnost cévní stěny.

Nálezy je však třeba hodnotit opatrně, neboť soubor pacientů je malý i doba sledování je krátká. Autoři sami píší, že jejich pozorování je třeba považovat za vytvoření určité možnosti, hypotézy, kterou teprve ověří další studie.

Na druhou stranu práce zaujme pečlivostí svého zpracování a rozsahem měřených dat. Vyšetření vazodilatace je náročné, byť pro pacienta neinvazivní, a získaných dvě sř výsledků jistě již představuje možné východisko pro hodnocení eventálních změn.

Za určitou kuriozitu lze považovat délku doby, po kterou studie probíhala. I když vlastní sledování jednotlivého pacienta trvalo osm týdnů, celá studie trvala pět let. Důvodem byla vstupní koncentrace fosfátů. I když ve stadiu CKD4 je glomerulární filtrace snížena na méně než čtvrtinu fyziologické hodnoty, fosfatémie dlouho zůstává zachována (ovšem za cenu vzestupu PTH a FGF-23). Pacienti, kteří nakonec vstupní kritéria splnili, měli koncentrace FGF-23 i PTH zvýšené.

Vysoké koncentrace FGF-23 jsou prognosticky nepříznivé (a to dokonce bez ohledu na fosfatémii). Toto bylo publikováno na velkém souboru s dostatečnou dobou sledování (Gutierrez, 2008). V této publikaci však byla doložena spojitost, ale nebyla zkoumána kauzalita. Nyní přibyla další informace o možné spojitosti poruchy metabolismu fosfátů, resp. zvýšené koncentraci FGF-23 a poruše funkce cévní stěny. Strategie, které koncentraci FGF-23 sniží, by mohly endoteliální funkci upravit. Zda tomu tak bude při léčbě sevelamerem, je třeba teprve ověřit.

Literatura

Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;78:679–685.

Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, et al. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-a concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:61–68.

Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1998;359:584–592.